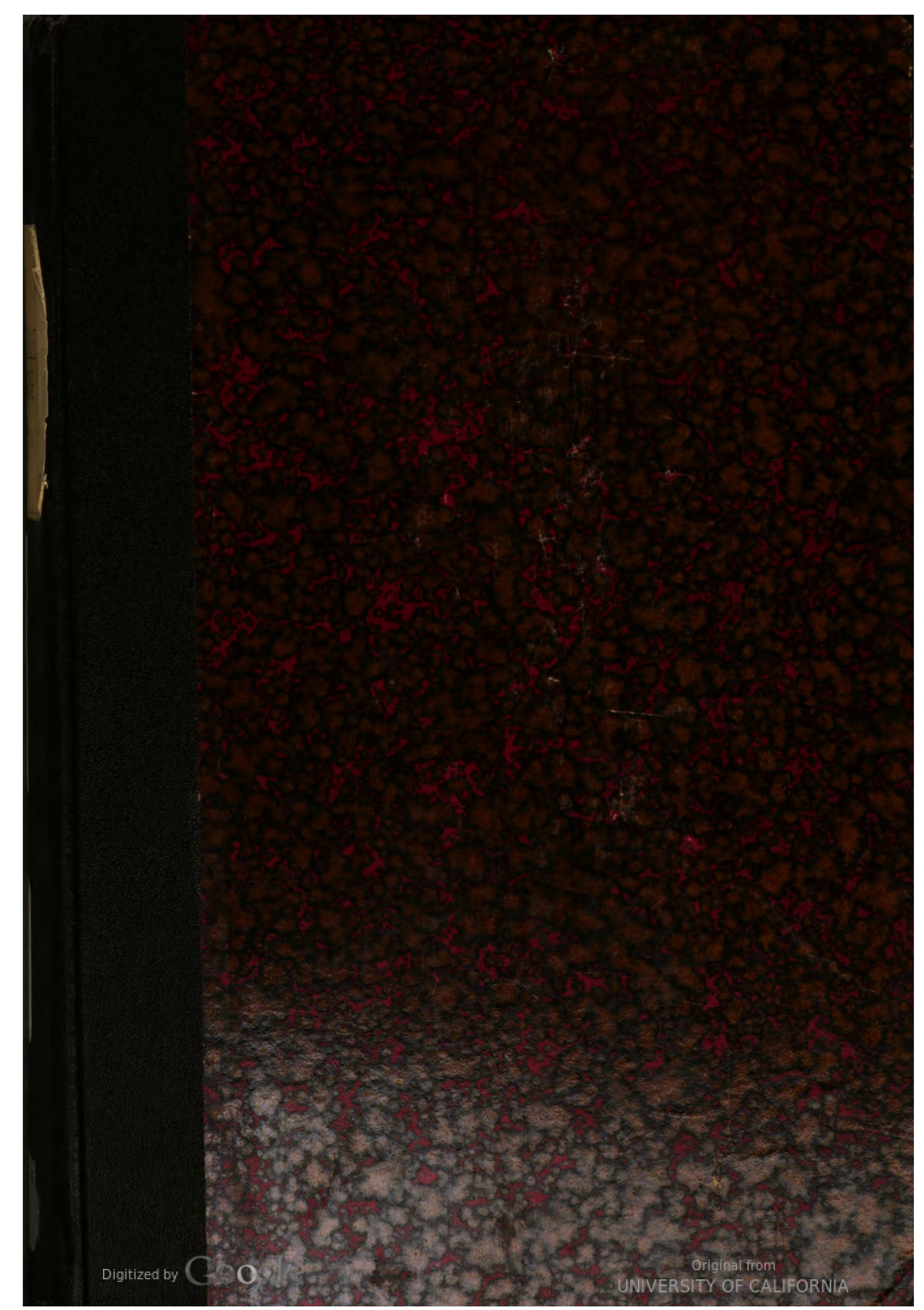
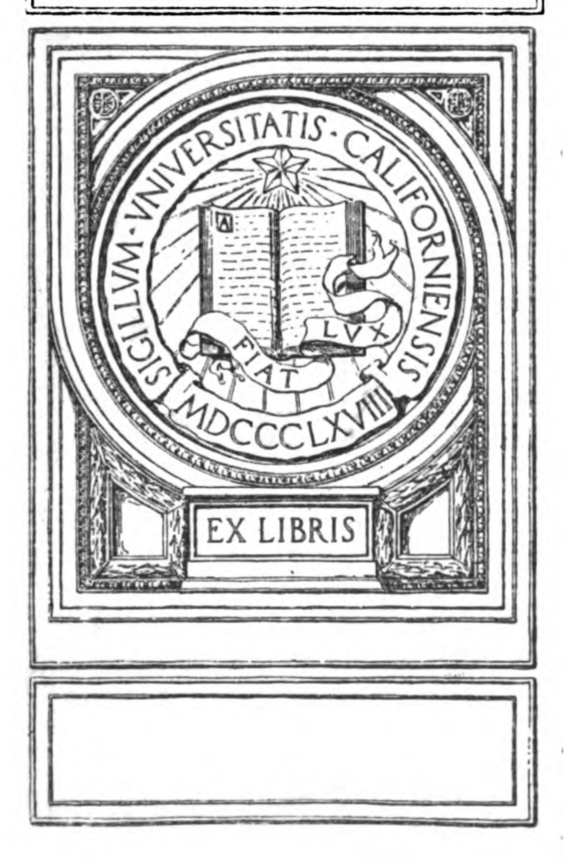



MEDICAL SCHOOL
LIBRARY
SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
LVX
FIAT
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS





ZEITSCHRIFT

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

THERAPIE.

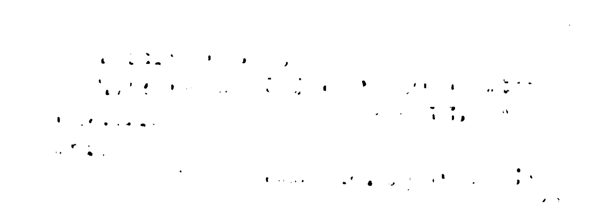
HERAUSGEGEBEN

VON

L. BRIEGER (BERLIN), H. E. HERING (PRAG),
F. KRAUS (BERLIN), R. PALTAUF (WIEN).

SIEBENTER BAND.

MIT 26 TAFELN, 21 ABBILDUNGEN UND 26 CURVEN IM TEXT.



BERLIN 1910.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.





Inhalt.

Seite

Heft 1: Ausgegeben am 18. Oktober 1909.

I. Der jetzige Stand der physiologischen Digitalisprüfung, ihr Werth für die Praxis und für die Forschung. Von Dr. Focke, Düsseldorf . . . 1

II. Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Jena. Die Blutdurchströmung der Lunge unter dem Einfluss einiger Arzneistoffe, gemessen an der Blutung einer Lungenwunde. Von Priv.-Doc. Dr. med. Ernst Frey, Assistent am Institut. (Mit 1 Abbildung und 23 Curven im Text.) . . . 8

III. Aus der II. med. Klinik der Universität Berlin. Untersuchungen über das Complementbindungsvermögen präcipitirender Sera gegenüber unspecifischen Alkoholextracten. Von Dr. Bèla Molnár . . . 77

IV. Aus der II. med. Klinik der Charité. Zur Bewerthung der Schmidt-schen Kernprobe. Von Dr. A. Hesse (Kissingen) . . . 91

V. Ueber die combinirte Einwirkung von Strychnin und Cocain auf das Rückenmark. Von Hans Aron (z. Z. in Manila) und Max Rothmann (Berlin) . . . 94

VI. Aus dem physiologischen Institut der thierärztlichen Hochschule in Berlin (Prof. Dr. E. Abderhalden). Ueber die Harnsäureverbindung der Nucleinsäure. Von Alfred Schittenhelm . . . 110

VII. Aus dem Laboratorium der Erlanger medicinischen Klinik. Ueber die Beeinflussung des Stoffwechsels von Kaninchen und Hund durch Zufuhr von Nucleinsäure, Harnsäure und Allantoin (gleichzeitig ein Beitrag zur Frage der Nucleinsäure-Harnsäure-Verbindung). Von Alfred Schittenhelm und Philipp Seisser . . . 116

VIII. Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie zu Lemberg. Ueber die Beziehungen zwischen dem Gesammtstickstoffwechsel und der Harnsäureausscheidung (Purinwechsel). Von Prof. Dr E. Biernacki . . . 134

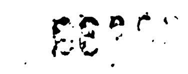
IX. Ueber die Vermeidbarkeit der Infiltrationsbildung bei der Mäusetyphusvaccination gegen Hogcholera durch Verwendung von sensibilisirtem Antigen. Von Dr. Julius Citron. Assistenten der II. med. Klinik zu Berlin, früherem Assistenten am Kgl. Institut f. Infectionskrankheiten 154

X. Aus dem Institute für specielle Pathologie innerer Krankheiten der Königl. Universität zu Pavia (Prof. M. Ascoli). Orthodiagraphische und radiographische Untersuchungen über die Grössenänderungen des Herzens in Beziehung zu Anstrengungen. Von Dr. P. De Agostini. (Mit 12 Abbildungen im Text) . . . 159

XI. Experimentelle Beiträge zur Kritik der Viscositätsbestimmungsmethoden. Von Prof. Dr. Egmont Münzer (Prag) und Dr. Ferdinand Bloch (Franzensbad) . . . 174

XII. Aus dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie und dem staatlichen serotherapeutischen Institute in Wien (Vorstand: Hofrath Prof. Dr. Rich. Paltauf). Beitrag zur Kenntniss der Toluylendiaminvergiftung. Von Dr. Georg Joannovics, Priv.-Doc. und Assistent am Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie und Dr. E. P. Pick, Priv.-Doc. und Adjunkt am staatlichen serotherapeutischen Institut . . . 185





Seite

XIII. Aus der II. med. Klinik der Königl. Charité zu Berlin (Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. Kraus). Experimenteller Beitrag zum Oxalsäurestoffwechsel. Von Dr. Zdzislaus Tomaszewski (Lemberg) . . . 215

XIV. Aus dem Institut der allgem. Pathologie der Moskauer Universität. Ueber die Wirkung des Tetrahydro-β-Naphthylamins auf die Körpertemperatur und den Blutkreislauf. Von Dr. G. P. Sacharoff. (Hierzu Tafel I, II und III) . . . 225

XV. Uebungsbehandlung des Lungenemphysems oder Operation? Von Ludwig Hofbauer (Wien) . . . 242

XVI. Aus dem k. k. serotherapeutischen Institute in Wien. (Vorstand: Hofrath Prof. Dr. R. Paltauf.) Zur Frage der Durchlässigkeit der Darmwand für Eiweisskörper, Toxine und Fermente. Von Dr. Ernst Mayerhofer, Assistenten der Kinderabtheilung des Kaiser Franz-Josef-Spitals in Wien und Dr. Ernst Pribram, Assistenten am obigen Institute . . . 247

XVII. Zur Methodik der Eisenbestimmung im Blute. Von Dr. Adolf Jolles (Wien) . . . 261

XVIII. Zur functionellen Darmdiagnostik. Bemerkungen zu der Arbeit von Th. Brugsch, „Experimentelle Beiträge zur functionellen Darmdiagnostik." Diese Zeitschrift. Bd. 6. 1909. S. 326. Von Prof. Dr. Adolf Schmidt (Halle a. S.) . . . 263

XIX. Aus dem Laboratorium für allgemeine Pathologie der Kaiserlichen Universität zu Odessa. (Director: Prof. N. Uschinski.) Zur Frage der Resorption aus der Bauchhöhle und des Einflusses des Bacillus pyocyaneus auf diesen Process. (Vorläufige Mittheilung.) Von Dr. A. Bogomolez, Assistent am Institut . . . 279

XX. Aus der medicinischen Klinik der Akademie für prakt. Medicin zu Düsseldorf. (Director: Prof. Dr. Hoffmann.) Blutuntersuchungen nach Verabreichung von Halogensalzen. (Ein Beitrag zur hämostyptischen Wirkung der Bromide und Chloride.) Von Dr. Reinhard von der Velden, Oberarzt, Priv.-Doc. für innere Medicin und exp. Pathologie der Universität Marburg a. L. (Mit 3 Curven im Text.) . . . 290

XXI. Aus der inneren Abtheilung des städt. Krankenhauses zu Wiesbaden. (Oberarzt: Prof. Dr. Weintraud.) Die Bedeutung des Adrenalins und des Cholins für die Erforschung des Zuckerstoffwechsels. Von Dr. E. Frank und Dr. S. Isaac . . . 326

XXII. Aus der II. med. Klinik der Universität Berlin. Ueber die Ausscheidung intramusculär eingeführter Harnsäure bei einem Gichtiker. Von Dr. Gyulo v. Benczúr (Budapest) . . . 339

XXIII. Aus der II. med. Klinik der Universität Berlin. Zur Frage der Ausscheidung von flüchtigen Fettsäuren im Harne beim Menschen. Von Dr. B. Molnár (Budapest) . . . 343

XXIV. Aus der II. med. Klinik der Königl. Charité zu Berlin. Neue Proben zum Nachweis von Eiweiss im Harn. Von Dr. Y. Oguro (Japan) . 349

XXV. Aus der II. med. Universitätsklinik zu Berlin. Beiträge zur Frage der Urobilinausscheidung. Von Dr. Tsuchiya (Tokio). (Mit 2 Abbildungen im Text.) (Mitgetheilt von Priv.-Doc. Dr. Th. Brugsch.) 352

Heft 2: Ausgegeben am 28. December 1909.

XXVI. Aus dem physiologischen Institut der Universität Leipzig. Experimentelle Studien an Säugethieren über das Elektrocardiogramm. II. Mittheilung. Von Prof. H. E. Hering (Prag). (Hierzu Tafel IV—IX.) 363

Seite

XXVII. Aus dem Institute für experimentelle Pathologie der deutschen Universität in Prag (Vorstand: Prof. Dr. H. E. Hering). Ueber mechanische unblutige Hervorrufung von Albuminurie und Erzeugung von Nephritis bei Kaninchen. (I. Mittheilung.) Von Prof. Dr. Rudolf Fischl (Prag) 379

XXVIII. Aus der K. Universitäts-Kinderklinik in München (Vorstand: Prof. Dr. M. Pfaundler). Ueber Nährstoffzwischenkörper im Blute. Von Dr. Saburo Noda. [Mit Versuchen von Dr. E. Moro und L. Kaumheimer.] 403

XXIX. Aus dem Laboratorium der Klinik für Kinderheilkunde in Düsseldorf (Director: Prof. Dr. Schlossmann). Ueber die biologische Differenzirung von Körperflüssigkeiten derselben Thierart. Von Dr. J. Bauer . . 417

XXX. Ueber die Bestimmungen der Bakterienmenge in den Fäces des Menschen. Von Dr. med. Tsuneji Sato, früher Assistent des Herrn Prof. Dr. Adolf Schmidt, Dresden, jetzt Juntendo Hospital, Sakura, Japan. (Mit 2 Abbildungen im Text.) 427

XXXI. Aus der medicinischen Klinik zu Halle a. S. (Director: Prof. Dr. Ad. Schmidt). Untersuchungen über die Bakterienmenge der Fäces unter normalen und pathologischen Verhältnissen und ihre Beeinflussung durch Calomel und Wasserstoff-Superoxyd. Von Dr. Fritz Berger, Specialarzt für Verdauungskrankheiten in Magdeburg, früherem Assistenzarzt der Klinik und Dr. Iwaho Tsuchiya aus Tokio (Japan) 437

XXXII. Aus der Königl. medicinischen Universitätsklinik zu Halle a. S. (Prof. Dr. Ad. Schmidt). Kritik der Strasburger'schen Wägungsmethode der Kothbakterien hinsichtlich ihrer absoluten Werthe. Von Max Ehrenpfordt, Medicinal-Practicant 455

XXXIII. Aus der II. med. Klinik der Charité zu Berlin. Das Elektrocardiogramm bei Herzfehlern. Von Dr. med. Sergius Steriopulo, pract. Arzt aus Moskau. (Hierzu Tafel X und XI und 1 Abbildung im Text.) 467

XXXIV. Aus der medicinischen Klinik zu Marburg a. L. (Director: Prof. Dr. Brauer). Nachweis, Entstehung und Bedeutung der temporären Lungenblähung. Von Dr. Oskar Bruns, Priv.-Doc. und Oberarzt der Klinik (Hierzu Tafel XII.) 494

XXXV. Aus der chemischen Abtheilung des k. k. serotherapeutischen Institutes in Wien (Hofrath Prof. Dr. R. Paltauf). Untersuchungen über die physiologisch wirksame Substanz der Schilddrüse. Von Priv.-Doc. Dr. Ernst P. Pick und Priv.-Doc. Dr. Friedr. Pineles 518

XXXVI. Aus dem medicinisch-chemischen und pharmakologischen Institut der Universität Bern (Director Prof. Dr. Emil Bürgi). Ueber die toxischen Eigenschaften des Hirudins mit Rücksicht auf die Quecksilberhirudinvergiftung. Von Walter Sievert aus Germersleben 532

XXXVII. Aus dem k. k. serotherapeutischen Institute in Wien (Vorstand: Hofrath Prof. Dr. R. Paltauf). Studien über die hämolysirende Eigenschaft der Blutsera. II. Wirkung des Sublimats auf die complexe Hämolyse durch Immunserum und die Wassermann'sche Reaction. Von Dr. Emil Epstein (Wien) und Dr. Ernst Pribram (Assistent am Institute) 549

XXXVIII. Aus der inneren Abtheilung des Gemeindekrankenhauses in Pankow (Director Dr. Bönniger). Weitere Untersuchungen über die Substituirung des Chlors durch Brom im thierischen Körper, zugleich ein Beitrag zur Frage der Permeabilität der Blutkörperchen. Von M. Bönniger 556



Seite

XXXIX. Berichtigungen zur Arbeit von Plesch: „Hämodynamische Studien“. (Diese Zeitschrift. Bd. 6. H. 2.) Von Dr. Oskar David, Assistenzarzt der med. Universitätsklinik, Halle 561

Druckfehlerberichtigung 562

Heft 3: Ausgegeben am 4. April 1910.

XL. Aus dem Institut für Allgemeine Pathologie der Universität Moskau. Zur Pathologie des Reizleitungssystems des Herzens. Von Dr. G. P. Sacharoff und Dr. F. Venulet 563

XLI. Aus dem pharmakologischen Institute der Universität Breslau. Ueber die Wirkung der Colombo-Alkaloide. Von Joh. Biberfeld. (Hierzu Fig. 1—8 auf Tafel XIII.) 569

XLII. Aus dem pharmakologischen Institute der Universität Breslau. Beiträge zur Kenntniss der Wirkung des Arekolins auf den Darm. Von Wilhelm Pätz, Oberveterinär im Schlesischen Trainbataillon No. 6 in Breslau. (Hierzu Tafel XIV u. XV.) 577

XLIII. Zur Aetiologie und Pathologie des runden Magen- und Duodenal-Geschwürs. Neue Experimente (4. Serie). Von Fenton B. Türck, Chicago, Vereinigte Staaten von Nord-Amerika. (Hierzu Tafel XVI—XIX.) 615

XLIV. Ueber den Einfluss des Seeklimas und der Seebäder auf den Menschen. Von A. Loewy, Franz Müller. W. Cronheim (Berlin), A. Bornstein (Hamburg). (Hierzu Tafel XX—XXIII.) 627

XLV. Aus dem pharmakologischen Institut der k. k. deutschen Universität in Prag (Vorstand: Prof. Dr. Pohl). Beitrag zur Pathologie des Stoffwechsels und des Blutes bei chronischer Bleivergiftung. Von k. k. Bezirksarzt Dr. Rambousek, Privatdocent für Gewerbehygiene in Prag 686

XLVI. Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der deutschen Universität in Prag. Ueber das Verhalten des Venenpulses bei Flimmern der Vorhöfe des Säugethierherzens mit Rücksicht auf den Venenpuls beim Pulsus irregularis perpetuus. Von Dr. J. Rihl, Assistent des Institutes. (Hierzu Tafel XXIV.) 693

XLVII. Aus dem Institut für experimentelle Pathologie in Wien (Vorstand: Hofrath Prof. Dr. Richard Paltauf). Ueber experimentelle Fettembolie. Von Dr. Ernst Fuchsig, Primararzt in Schärding a. Inn 702

XLVIII. Aus der therapeutischen Facultätsklinik und dem medicinisch-chemischen Laboratorium der Universität Moskau. Beiträge zur Urobilinfrage. Von G. Fromholdt. 716

XLIX. Aus dem medicinisch-chemischen und pharmakologischen Institut der Universität Bern (Director: Prof. Dr. E. Bürgi). Versuche über die Morphium-Urethannarcose. Von Tierarzt Dr. F. Lindemann (Petershagen) 725

L. Aus dem medicinisch-chemischen und pharmakologischen Institut der Universität Bern (Director: Prof. Dr. E. Bürgi). Ueber die Beeinflussung von Narcoticis durch Scopolamin. Von Tierarzt Dr. E. Hauckold (Berlin) 743

LI. Experimentelle Studien über Volumveränderungen des Herzens. Von Prof. Dr. M. Heitler (Wien). (Hierzu Tafel XXV u. XXVI.) . . . 763

LII. Ueber die Anwendung zweier physikalischer Gesetze auf den Blutkreislauf. Von Dr. Th. Christen, Privatdocent in Bern. (Mit 3 Abbildungen im Text.) 783



I.

Der jetzige Stand der physiologischen Digitalisprüfung, ihr Werth für die Praxis und für die Forschung.

Von

Dr. **Focke,** Düsseldorf.

Seit man die Digitalis als Arzneimittel kennt, ist ihre Wirkung nach der qualitativen Seite am kranken Menschen und seit mehreren Jahrzehnten auch am Thier eifrig erforscht worden. Aber hinsichtlich der wichtigen Unterschiede in der Quantität der Blätterwirkung konnte erst in neuester Zeit auf physiologischem Wege eine klarere Einsicht gewonnen werden. Deshalb soll im Folgenden dargelegt werden der heutige vervollkommnete Stand der physiologischen Digitalis-Werthprüfung, sowie ihr Nutzen für die Praxis und für die theoretische (qualitative) Forschung.

I.

Die heutige Methode der physiologischen Digitalisprüfung.

Vor einem Jahre ist aus dem unter Cloetta stehenden pharmakologischen Institut der Universität Zürich eine hierher gehörige Dissertation von Sophie Lutzkaja erschienen[1]). Von den Fragen, die sich die Verfasserin gestellt hatte, lautete die erste: „Reagiren thatsächlich verschiedene Frösche auf dasselbe Präparat so genau, dass aus der Reactionszeit der Wirkungswerth erschlossen werden kann?“ — Sie injicirte mehreren Landfröschen je nach ihrem Körpergewicht von einer 0,03 proc. Lösung krystallisirten Digitoxins soviel, dass die Zeiten bis zum Herzstillstand, wie es die von mir empfohlene Methode fordert, möglichst nahe an 10 Minuten lagen. Der sich ergebende Valor war = 2,5[2]). Bei einer zweiten Reihe von Fröschen, denen dieselbe Lösung (vermuthlich

1) Ueber den Wirkungswerth der Folia digitalis, seine Bestimmung und seine Veränderung. — Archives internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie. 1908. p. 77.

2) Unter Hinweis auf die Darlegung an früheren Stellen erinnere ich daran, dass der physiologische Blätterwerth beim einzelnen Thier am besten dargestellt wird durch den Quotienten $\frac{\text{Thiergewicht}}{\text{Dosis des 10proc. Infuses} \times \text{Zeit bis zum Herzstillstand}}$ oder $\frac{p}{d \times t}$. Um den wirklichen „Valor“ eines Präparates zu erhalten, ist die vorschrifts-



an einem anderen Tage) nur mit Hinzufügung von 0,6 pCt. Kochsalz injicirt wurde, ergab sich der Valor = 2,6. Das ist eine Uebereinstimmung, wie man sie nicht besser verlangen kann.

Wenn laut S. 80 bei den von Caesar und Loretz bezogenen Folia Dig. titrata nur der Valor 3,2 gefunden wurde (der übrigens bei den angeführten 6 Thieren, nach Ausschaltung des erst mit 17 Minuten zum Stillstand gebrachten, auf 3,4 berechnet werden muss), so war daran höchstwahrscheinlich nicht das Blätterpulver schuld, für dessen Hochwerthigkeit die bekannte Firma Gewähr bietet; auch lag es sicher nicht, wie Lutzkaja meint, an der abweichenden Reactionsfähigkeit der Züricher von den meinerseits benutzten Fröschen. Ich habe Thiere aus den verschiedensten theils hoch, theils niedrig gelegenen Theilen Deutschlands (vom Niederrhein, aus der Lausitz, ferner aus dem bergischen Land und vom Elsass) verglichen und stets übereinstimmende Reactionen erhalten. Dadurch wird der Einwurf, die Bezeichnung fol. titr. gelte nur für das Thiermaterial einer begrenzten Gegend, hinfällig. Der Grund für die ungenügende Höhe der in Zürich gefundenen Werthe liegt vielmehr darin, dass die Versuche dort in der kühlen Jahreszeit ohne Rücksicht auf die Temperatur ausgeführt worden waren, deren wesentliche Einwirkungen von mir in demselben Winter näher untersucht worden sind und auf die ich unten noch zurückkomme.

Weiterhin hat Lutzkaja ihr Augenmerk auf das zwischen Wirkungswerth und Digitoxingehalt (letzteren pro Mille der Blätter gerechnet) bestehende Verhältniss gerichtet, das sie den „Quotienten" nennt. Darauf bezügliche Untersuchungen waren schon 1903 von mir zusammen mit G. Fromme (Halle) angestellt worden und hatten bei 10 Sorten frischer Blätter eine Schwankung des Quotienten von 0,42—0,90 ergeben. (Archiv. d. Pharmacie 1903, S. 687. Tab. VI, letzte Col.) Auch Lutzkaja hat unter 7 anscheinend gut conservirten Blätterproben (6 frischen und 1 älteren) Unterschiede von 0,5—1,0 gefunden, was unserem Ergebniss sehr nahe liegt. Also schon bei gut conservirten Blättern sind die Schwankungen recht erheblich; noch grösser sind sie bei solchen Blättern, die in Folge der gewöhnlich zu feuchten Conservirung gelitten haben. Diese vorzeitig gealterten Blätter pflegen an Digitoxin wenig zu verlieren, während ihre physiologischen Werthe bedeutend sinken. Sie werden also durch die Digitoxinbestimmung nicht erkannt, und letztere ist für die Pharmakopoë werthlos. (Vergl. Archiv d. Pharmacie, 1903, S. 682 und 683).

Lutzkaja betrachtet nun diesen schwankenden Quotienten als nahezu „constant". Auf Grund dieser Annahme und einer für die Blätter nicht zutreffenden Gegenüberstellung des Digitoxins mit dem Digitalinum verum gelangt sie zu dem Schluss, dass von 2 bei der Froschprüfung gleich

mässig ausgefallene Prüfung an mindestens vier Fröschen erforderlich, aus deren Reactionswerthen der Durchschnitt genommen wird. (Vgl. Arch. d. Pharmacie. 1903. S. 128. — Arch. d. Pharmacie. 1903. S. 669. — Berl. klin. Wochenschr. 1906. S. 642. — Vierteljahrsschr. f. ger. Med. u. öff. Sanitätsw. XXXII. 1906. S. 130. — Arch. d. Pharmacie. 1907. S. 646.)



stark befundenen Blättersorten die eine verhältnissmässig mehr Digitoxin, die zweite mehr andere wirksame Substanzen enthalten könne, und dass dann die beiden Sorten trotz ihrer thierphysiologischen Gleichwerthigkeit ungleich stark beim Menschen wirken könnten. Obgleich die für diesen Schluss vorgebrachten Unterlagen, wie ich erwähnte, nicht beweiskräftig sind, ist der Schluss selbst theoretisch berechtigt; aber die praktische Folgerung, dass nun die am Frosch gefundenen Blätterwerthe für die Menschen keine Gültigkeit hätten, ist dennoch unrichtig. Denn jene theoretisch vermutheten Schwankungen im gegenseitigen Mengenverhältniss der Blätter-Reinsubstanzen können in Wirklichkeit nur sehr geringfügig sein, weil die Erfahrung seit Jahren gelehrt hat, dass Blätterproben, die beim Frosch verschiedene Werthe zeigen, auch beim Menschen eine gerade ebenso verschieden starke Wirkung besitzen und umgekehrt. Mit dieser Thatsache dürfen wir als mit einer sicheren Unterlage rechnen.

Es ist hier ähnlich wie beim Opium, das überall nur auf 10—12 pCt. Morphium eingestellt wird, ohne Rücksicht auf die Nebenalkaloide; obgleich das Mengenverhältniss der letzteren nicht unerheblich schwankt, sind die Wirkungsunterschiede zwischen vorschriftsmässigen Opiumsorten aus verschiedenen Apotheken praktisch doch belanglos. Ein ebenso gutes Ergebniss bietet die physiologische Prüfung der Digitalis. Schlecht conservirte und dadurch minderwerthig gewordene Blätter werden, auch wenn sie in Folge Nachtrocknens wieder einwandfrei erscheinen, durch die physiologische Prüfung erkannt und einstweilen nur durch sie. Bei gut conservirten Blättern wird durch den physiologischen Versuch ihr therapeutischer Werth am genauesten gemessen. Um ca. 17 pCt. darf der Morphiumgehalt des Opiums schwanken; dieser Spielraum wird von einer sachverständigen physiologischen Digitalisprüfung keinesfalls überschritten, sodass auch sie alle praktischen Zwecke erfüllt.

Gegenüber meiner verhältnissmässig genauen Methode der mittleren Dosen besitzt die an einzelnen Orten noch befolgte Methode der minimalen Dosen eine Unsicherheit, die doch weit erheblicher ist, als sie mir schon anfangs erschien. Da sie überdies nur reciproke Werthe liefert, die bei vergleichenden Arbeiten recht unhandlich sind, auch eine weit längere Inanspruchnahme des Untersuchers und der operirten Thiere fordert, so sollte man diese Prüfungsart und die aus ihr entspringende ältere Werthbezeichnung (Dosis, die in minimo bei 100 g Froschgewicht noch allenfalls einen Herzstillstand herbeiführt) jetzt gänzlich fallen lassen; sie hat nur historisches Interesse.

Gottlieb bestimmt diejenige kleinste Menge der zu prüfenden Lösung, die bei einem 30 g schweren Landfrosch „innerhalb 30 Minuten gerade noch mit Sicherheit den systolischen Stillstand herbeiführt.“ Er nennt diese kleinste Menge eine „Einheit“, und so oft sie in 1 g der Substanz enthalten ist, soviele Einheiten besitzt letztere. Gottlieb findet diese seine Methode bequemer als die von mir empfohlene, aber wohl nur, weil er an die seinige mehr gewöhnt ist. Ihre Brauchbarkeit muss ich anerkennen; sie scheint mir aber irgendwelche Vortheile nicht zu bieten. Zur Dosirung in der ärztlichen Praxis, die Gottlieb dabei mit im Auge hat, lässt sich der Begriff der „Einheit“ nicht verwenden.

1*



weil die verschiedenen Arzneimittel der Digitalisgruppe so wichtige **qualitative** Unterschiede besitzen; ferner ist es schwierig, Landfrösche von gerade 30 g in genügender Zahl zu erhalten; und schliesslich steht nach meinen Beobachtungen der Ventrikelstillstand des Frosches zeitlich dann am besten in Beziehung zur Dosis, wenn er nicht bei 30 Minuten, sondern möglichst nahe an 10 Minuten eintritt. Ich glaube daher, dass meine seit Jahren erprobte Methode vorzuziehen ist.

Für jede Digitalisprüfung am Frosch muss natürlich eine Anzahl von Regeln befolgt werden, die ich hier nicht wiederholen will. Nur die in meiner letzten Veröffentlichung (Archiv. d. Pharmacie. 1907. Heft 9) mitgetheilten Fortschritte seien noch kurz erwähnt. Es hat sich herausgestellt, dass sehr schwere, d. h. über 35 g wiegende Frösche oft zu langsam reagiren, also ungeeignet sind; da nun auch sehr kleine Exemplare häufig Unregelmässigkeiten zeigen, so wäre das Gewicht der Thiere auf etwa 18—35 g zu begrenzen. Ferner konnte ich zeigen, dass der erheblich hemmende Einfluss, den eine kühle **Temperatur**, also auch die kühlere Jahreszeit auf den Herzstillstand ausübt, vollständig ausgeglichen werden kann durch geeignete Erwärmung. Während ich früher gleichmässige Reactionen nur erhalten konnte von Mitte Juli bis Ende September, braucht man jetzt nur mit einem Blätterinfus oder mit einem Digitalysat von normalem Werth (Testprobe) diejenige Temperatur des Zimmers und Untersuchungstisches festzustellen, bei der die Thiere mit normaler Herzfrequenz (50—60 Schläge) den richtigen Valor angeben; dann zeigt auch eine unter den gleichen Bedingungen untersuchte unbekannte Probe ihren richtigen Werth. Mit Hülfe einer häufigen Testproben-Controle und einer entsprechenden Temperaturregelung ist also der grosse **Fortschritt** erreicht: Solange man eine hinreichende Zahl von Fröschen zur Verfügung hat, was nur von Mai bis Juli schwierig ist, **lassen sich die Untersuchungen jetzt während des ganzen Jahres ausführen!** Am besten ist es, bei unbekannten Proben die Vergleichung zweimal, mit einem Zwischenraum von einigen Tagen, anzustellen. Das Durchschnittsresultat besitzt dann eine vollkommen befriedigende Genauigkeit.

II.

Der Werth einer amtlichen physiologischen Digitalisblätterprüfung für die ärztliche Praxis und die theoretische Forschung.

Dass officinelle Digitalisblätter mit gleichmässigem Wirkungswerth ein ganz dringendes Erforderniss für die **Praxis** sind, bedarf kaum noch weiterer Beweise. Jeder Arzt, der überhaupt Digitalis anwendet, ist jetzt durch eigene Beobachtung oder die Literatur von der Unzuverlässlichkeit der bisher officinellen Digitalispräparate unterrichtet. Das Verlangen nach einem gleichmässigen Präparat ist so allgemein geworden, dass sich wesentlich daraus die Verbreitung erklärt, die das **Digalen** im Anfang fand, weil es das erste Präparat war, das (mit entsprechender Reklame) als „genau dosirbar“, d. h. eben „gleichmässig“ angeboten wurde. Gegenüber dieser Eigenschaft wurden seine Fehler, z. B. der hohe Preis, seine Geheimmitteleigenschaft und vor allem die Unvoll-



ständigkeit seiner Digitaliswirkung von vielen Aerzten gering veranschlagt. Neuerdings hat es einen Concurrenten im Digipuratum erhalten, das aber auch die von seinem eigenen Prospect ausgesprochene „oft bewährte Ueberlegenheit der Blätter vor den einzelnen reinen Körpern“ nicht aus der Welt schaffen kann. So wird nun immer ein „Ersatz“ der unersetzlichen Blätter den anderen ablösen, jeder mit der Begründung, dass erstens ein Präparat mit physiologisch titrirtem Wirkungswerth ein Bedürfniss sei, und zweitens, dass in den Blättern störende Bestandtheile mit zur Wirkung gelangten; was aber nur dann der Fall ist, wenn ihnen eben die sachgemässe Pflege (Conservirung und Titrirung) fehlt!

Von der Ueberlegenheit guter Blätter sind fast alle Kliniker, praktischen Aerzte und Pharmakologen überzeugt, auch wenn sie zeitweise einmal ein Ersatzpräparat versucht und davon einige gute Wirkungen gesehen haben. Diese Ueberzeugung hat in den letzten Jahren z. B. L. Lewin vor der Berliner Medicinischen Gesellschaft zum Ausdruck gebracht, ohne Widerspruch zu finden (Berl. klin. Wochenschr. 1906. S. 1607). Auch von W. His ist die Frage, ob durch die „reinen Stoffe“ die Anwendung der galenischen Präparate entbehrlich gemacht würde, rundweg verneint worden (Ther. d. Gegenw. 1908. S. 435). Dementsprechend ist auch die Zahl der Aerzte, die die Fol. Dig. titr. benutzen und nicht mehr missen wollen, beständig am Zunehmen.

Besonders beachtenswerth ist es, dass sogar Cloetta, der einzige Pharmakologe, der die Alleinwirksamkeit des Digitoxins in den Digitalisblättern bis vor wenigen Jahren noch eifrig vertreten hat[1]), jetzt diese Ansicht verlassen zu haben scheint. Denn die mit seiner Genehmigung erschienene Arbeit Lutzkaja's giebt „10 pCt. der Gesammtwirkung des Infuses beim Menschen als nicht durch Digitoxin bedingt“ zu. Der Gedanke liegt nahe, dass dieses Einlenken gefördert worden ist durch die klärenden Hinweise, die H. Kiliani (Freiburg), z. Z. wohl unser maassgebendster Kenner der Digitalischemie, Ende April 1907 in derselben Zeitschrift gebracht hat[2]). Kiliani hatte schon im Jahre 1899 zusammen mit A. Windaus festgestellt[3]), dass die Blätter einen vom Digitoxin und Digitalin verschiedenen, leicht wasserlöslichen und stark digitalisartig wirkenden Körper enthalten, der somit nach Schmiedeberg's Nomenclatur als „Digitalein“ angesprochen werden musste; hinsichtlich seiner Quantität schien er das Digitoxin zu erreichen, wenn nicht zu übertreffen! Obwohl etwas Genaueres über diesen Körper seitdem nicht bekannt geworden ist, beträgt hiernach auch beim Menschen der nicht vom Digitoxin hervorgerufene Antheil der Blätterwirkung sicher weit mehr als 10 pCt. Lutzkaja hat ihn für den Frosch zu 38 pCt. gerechnet und nur für den Menschen auf 10 pCt. heruntergerechnet „nach Analogie des Digitalinum verum“, das beim Menschen relativ 3mal schwächer wirkt als beim Frosch. Da nun aber Digitalinum verum

1) Münch. med. Wochenschr. 1904. No. 33. Auch im Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 1906. Bd. 54. S. 294.

2) Münch. med. Wochenschr. Bd. 54. S. 886.

3) Arch. d. Pharmacie. Bd. 237. S. 458—466.



in den Blättern nach Kiliani überhaupt nicht, nach Cloetta (Münch. med. Wochenschr. 1904. l. c.) nur so spurweise auftritt, dass es „therapeutisch sicher nicht in Betracht“ kommt, und da ferner von einem ihm analogen Körper in den Blättern nichts bekannt ist, so stellen jene 38 pCt. auch beim Menschen sicher den Mindestantheil dar, den die „anderen“ Bestandtheile, ausser dem Digitoxin, an der Infuswirkung haben! — Das obige, aus dem Institute Cloetta's jetzt erfolgte Zugeständniss ist recht bemerkenswerth. Es entzieht nicht nur der aus demselben Institut stammenden Empfehlung des Digalens die Hauptstütze, die in der angeblichen Alleinwirksamkeit des Digitoxins bestand; sondern damit dürften jetzt sämmtliche Pharmakologen zur Einigkeit darüber gelangt sein, dass ein wesentlicher Theil der Blätterwirkung auf noch nicht hinreichend bekannte Substanzen zurückzuführen ist.

Ausser der hohen quantitativen Bedeutung jener wenig bekannten anderen Substanzen ist ihr günstiger qualitativer Antheil an der Gesammtwirkung immer noch besonders zu würdigen. Der Vergleich mit den Verhältnissen beim Opium scheint mir hier wieder sehr gut zu passen. Trotzdem die Bestandtheile des Mohnsaftes länger und daher besser bekannt sind als die der Digitalis, haben sie nur die Erfüllung verhältnissmässig weniger Indicationen an sich gerissen; im Allgemeinen behält das Opium unerschüttert am Krankenbett seinen Platz. Sein Vorzug ist nicht allein, wie es in einzelnen Arzneimittellehren heisst, dass es den Darm besser ruhig stellt als die Alkaloide; es giebt doch noch manche andere Zustände, bei denen der Arzt zwar im Anfange seiner Praxis das pharmakologisch indicirte Morphium zu verschreiben pflegt, bei denen er aber in späteren Jahren unwillkürlich lernt, wieder kleine Dosen der ehrwürdigen Muttersubstanz oder ihrer galenischen Tinctur vorzuziehen. Diese nun 100 Jahre alte und beständig erneute Erfahrung steht schon als etwas historisch Gefestigtes vor uns. Deshalb sind wir berechtigt, auch der Digitalis mit ihrer nur etwas jüngeren Geschichte eine ähnliche Prognose zu stellen: die Digitalischemie wird uns noch manche wichtige Thatsache, vielleicht auch noch einzelne für besondere Zwecke brauchbare Reinsubstanzen bringen; aber gute Folia Dig. (titr.) werden dennoch ihren Rang als unersetzliches Heilmittel für die Praxis immer behalten! —

Denselben Werth besitzt nun eine Titrirung der officinellen Blätter auch für die theoretische Forschung. Man bezieht sich z. B. bei jeder Prüfung eines neuen Mittels der Digitalisgruppe ausdrücklich oder stillschweigend immer vergleichsweise auf die bekannte Wirkung der Blätter; und das wird nach dem soeben Ausgeführten auch künftig so geschehen. Aber verstehen denn heute schon, wie es sein müsste, alle in Betracht kommenden Autoren unter der „bekannten“ Wirkung stets Dasselbe? Oder ist etwa, um nur ein Beispiel zu nennen, der bei den meisten Aerzten als typisch geltende Einfluss therapeutischer Digitalisblätterdosen auf den Blutdruck, sei es in den grossen Arterien oder in den einzelnen Organen, irgendwo auf eine Weise festgelegt, die allgemeine Zustimmung fände? Toxikologisch, besonders vom



Thier her ist uns eine grosse Reihe von Thatsachen bekannt; aber was wir über die Wirkung therapeutischer Gaben beim Kranken genau wissen, ist noch sehr wenig. Je mehr man sich mit den betreffenden Lehrsätzen beschäftigt, um so unsicherer und widerspruchsvoller erscheinen sie. Und ist das zu verwundern? — da sie doch mit ganz ungleichmässigen, selten zu starken, häufig durch Zersetzung veränderten, meistens einfach zu schwachen Blättern gewonnen wurden! Ausserdem musste bei den schwachen Blättern die Dosirung oft so hoch sein, dass Nebenwirkungen störend wurden, die bei der möglichen niederen Dosirung titrirter Blätter ausbleiben.

So konnte die therapeutische Digitalisblätterwirkung mit ihren feineren Schattirungen bei den verschiedenen Krankheitszuständen thatsächlich in ausreichender Schärfe bisher noch nicht gezeichnet werden! Das ist eine Aufgabe, die auch in Zukunft von unseren Klinikern nur dann gelöst werden kann, wenn überall Blätter mit gleichem Wirkungswerth benutzt werden. Dann erst werden die Beobachtungen, die an verschiedenem Krankenmaterial und in verschiedenen Gegenden gewonnen werden, unter einander vergleichbar sein und sich zu einem klaren Bilde vereinigen lassen.

Also auch in rein wissenschaftlicher Hinsicht sind die folia titr. eine Nothwendigkeit und werden sich in hohem Maasse fördernd erweisen.

Wie aus Vorstehendem hervorgeht, ist die thierexperimentelle quantitative Digitalisprüfung jetzt zu einem gewissen Abschluss gelangt. Sie ist nach der technischen Seite so ausreichend vorbereitet, auch für die Praxis und die weitere Forschung so dringend erforderlich, dass an ihre demnächstige Aufnahme in das Arzneibuch wohl mit Recht gedacht werden darf. Möchte Deutschland, dessen Forscher seit einem Menschenalter auf dem Gebiet der Digitalisfragen in der ersten Linie stehen, auch mit diesem formellen Schritt seine Führung bethätigen.



II.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Jena.

Die Blutdurchströmung der Lunge unter dem Einfluss einiger Arzneistoffe, gemessen an der Blutung einer Lungenwunde.

Von

Priv.-Doc. Dr. med. **Ernst Frey,**

Assistent am Institut.

(Mit 1 Abbildung und 23 Curven im Text.)

I. Einleitung.

Wohl mit Recht ist man geneigt, dem grossen Kreislaufe eine erheblichere Selbstständigkeit zuzuschreiben als dem Lungenkreislaufe; man nimmt an, dass die Blutströmung im grossen Kreislaufe hauptsächlich von der Herzleistung und dem Zustande der Gefässe abhängt, der kleine dagegen ausserdem noch wesentlich durch die Verhältnisse des grossen modificirt wird. Doch könnten sich beide Gefässsysteme bei dem Umlauf des Blutes gegenseitig beeinflussen, nur ist der kleine Kreislauf in viel weiterem Umfange von dem grossen abhängig als umgekehrt. Und wenn bei erschwerter Exspiration, wie Husten, Blasen, die grossen Venenstämme anschwellen, so ist nicht die Erschwerung der Blutströmung durch die Lungen das Haupthinderniss, sondern der starke positive Druck, der unter diesen Umständen auf dem Ausflussende der Venen des grossen Kreislaufes lastet.

Der Blutdruck in der Arteria pulmonalis ist zunächst, wie derjenige in der Aorta, abhängig von der Herzleistung, d. h. der Zahl und Grösse der Herzcontractionen, und der Spannung der Gefässwände. Sodann kommt aber auch in Betracht: der Vorrath an Blut, aus welchem die rechte Kammer schöpft, d. h. die Blutfülle des rechten Vorhofes und der grossen Venen, und zweitens die Entleerung des linken Vorhofes, in welchen das Blut aus der Lunge sich ergiesst. Durch zahlreiche Untersuchungen ist festgestellt, dass die Spannung der Lungengefässe nur einen geringen Einfluss auf den Blutdruck ausübt, dass desto grössere Bedeutung aber dem Zufluss aus dem rechten Vorhof und dem Abfluss aus dem linken Vorhof zukommt. Der Blutdruck in der Lungenarterie steigt also erstens, wenn die Blutströmung aus den Körpervenen zu-



nimmt, zweitens, wenn der linke Ventrikel nicht genügend Blut aus seinem Vorhof schöpft, wenn es zur Rückstauung kommt.

Betrachtet man nun nicht den Blutdruck in der Arterie, sondern die Blutdurchströmung eines Organes, so ist diese wiederum von zwei Factoren abhängig, dem Blutdruck und der Gefässweite. Diese Verhältnisse compliciren sich aber insofern, als sich jene beiden massgebenden Factoren selbst gegenseitig beeinflussen, und es ist daher sehr wohl denkbar, dass durch ein Mittel, welches die Gefässe verengt und dadurch den Blutdruck in die Höhe treibt, die Durchblutung eines Organs in keiner Weise geändert wird; das Herz könnte dann durch gesteigerte Leistung den höheren Widerstand überwinden und auf diese Weise gleich viel Blut durch das Organ treiben. Aber es sind auch local — in einem bestimmten Organ — die beiden anderen Möglichkeiten vorhanden: Erstens kann bei erhöhtem Blutdruck mehr Blut ein Organ durchströmen, trotzdem sich die Gefässe auch in dieser Stelle verengern; und zweitens kann trotz gesteigertem Blutdruck in Folge von starker Gefässverengerung weniger Blut durch das Organ fliessen. Entscheidend für das, was eintritt, ist das Verhalten der übrigen Gefässprovinzen. Sind die anderen Capillargebiete mehr verengt, so wird die Durchblutung grösser; betrifft die Gefässconstruction am stärksten das beobachtete Organ, so fliesst weniger Blut durch dasselbe. Dass sich diese Betrachtungen realisiren, werden die folgenden Beobachtungen lehren. Aber es sind solche Verhältnisse auch schon mehrfach in der Literatur beschrieben. Wir wissen vom grossen Kreislauf, dass in der Regel eine Gefässverengerung oder -Erweiterung die verschiedenen Gefässprovinzen verschieden stark betrifft und so Verschiebungen der Blutströmung schafft. Das ist beim kleinen Kreislauf wohl kaum der Fall; denn „an der Lunge müssten doch wohl alle Gefässprovinzen," wie Gerhardt[1]) sagt, „in gleicher Weise auf das Gift reagiren und", so fährt er bei Erörterung der Möglichkeit einer medicamentösen Gefässcontraction fort, „damit entstünde begreiflicherweise eine grosse Störung des ganzen Kreislaufes wie sie für den Organismus kaum gleichgültig wäre."

Man hat bisher den kleinen Kreislauf in der Weise studirt, dass man den Blutdruck in Lungenarterie und Lungenvene gemessen hat, um so Aufschluss über eine Volumensänderung der Lungengefässe zu erhalten. Einige Untersuchungen haben auch nur den Blutdruck in der Arteria pulmonalis neben dem im grossen Kreislaufe bestimmt. In diesem Fall können vielleicht Feststellungen über die Durchblutungsgrösse der Lunge eine Antwort auf eine Reihe von Fragen geben, welche die Methoden der Druckmessung offen lassen, da sie eine Ergänzung zu den schon mitgetheilten Daten geben.

Die vorliegende Studie sollte zunächst eine Untersuchung darstellen, inwieweit Arzneistoffe eine Lungenblutung zu beeinflussen im Stande sind. Es wurde dabei die Grösse der Blutung einer Lungenwunde durch

1) Gerhardt, Ueber die Einwirkung von Arzneimitteln auf den kleinen Kreislauf. Verhandlungen des XX. Congresses für innere Medicin. 1902. S. 336. Wiesbaden. Bergmann.



Vergleich des Hb-Gehalts der die Wunde berieselnden Spülflüssigkeit unter dem Einfluss von verschiedenen Stoffen verfolgt. Wenn auch die Resultate eindeutig in Bezug auf die Beurtheilung des Einflusses eines Mittels auf die Blutung — und zwar auch auf die Lungenblutung des Kranken (s. u.) — sind, so ist ihre Auslegung in physiologischer Hinsicht nur im Verein mit den schon ermittelten Aenderungen des Druckes in der Lungenarterie möglich. Und ich möchte hier nochmals betonen, dass diese Art der Untersuchung, d. h. die angewandte Methodik, lediglich eine Erweiterung unserer Kenntniss darstellen soll, dass diese Versuchsanordnung aber nur die Menge Blut bestimmt, die in der Zeiteinheit durch die Lunge fliesst, aber keinen Aufschluss über die Gefässweite etc. für sich allein zu geben im Stande ist.

Ich war bestrebt, einige objective Werthe zahlenmässig zu ermitteln und ihre zeitlichen Aenderungen festzustellen, um eine Beurtheilung zu ermöglichen, besonders da es sich um die Anwendung einer Methode handelt, die nicht allgemein üblich ist und die ich von Lisin[1]) übernahm. Anfangs glaubte ich, dass diese Methode nur approximative Werthe liefert, uud war erstaunt, wie sich die Fehlergrössen als relativ klein erwiesen. Eine kurze Discussion der Resultate habe ich an die Versuche angeschlossen, weil die Beurtheilung der Ausschlaggrösse, der eventuellen Fehlerquellen Sache der Erfahrung sind. Auf der anderen Seite habe ich von der Vornahme grösserer Untersuchungsreihen dann Abstand nehmen zu können geglaubt, wenn deutliche Ausschläge nach einer bestimmten Richtung sich nicht zeigten, weil in diesen Fällen die angewandte Methode eine constante und darum bindende Antwort zu geben nicht versprach.

II. Zur Methodik.

Aufschluss über die Blutdurchströmung der Lunge können wir auf zwei Wegen erhalten, einmal direct, indem wir die Blutmenge messen, welche aus einer Lungenvene strömt, oder die Blutung verfolgen, welche aus einer Wunde der Lunge stattfindet, zweitens indirect dadurch, dass wir die Factoren bestimmen, welche die Blutdurchströmung beherrschen, nämlich den Blutdruck in der Pulmonalarterie und die Weite der Lungengefässe. Da nun die letztere nicht zu ermitteln ist, so kann man auf den Contractionszustand oder vielmehr auf Aenderungen desselben nur dann schliessen, wenn man die Druckschwankungen in der Pulmonalis, also den Druck vor dem in Rede stehenden Gefässgebiet, mit denen im linken Vorhof, also dem Druck hinter dem betreffenden Gefässgebiet, vergleicht. Selbst mit dieser umfassenden Methode lässt sich aber ein absolut sicherer Schluss auf die Gefässweite nicht ziehen. Denn wenn man den Druck in der Arteria pulmonalis — also vor der Lunge — steigen und den im linken Vorhof — also hinter der Lunge — sinken sieht, und daraus den Schluss auf eine Gefässcontraction zieht, so lässt

1) F. Lisin, Recherches expérimentales sur les médicaments cardiovasculaires. Archives internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie. 1907. Bd. XVII. Heft 5—6. S. 465.



sich dagegen noch einwenden, dass eine Steigerung der Herzarbeit dieselbe Folge haben muss: erhöhte Thätigkeit des rechten Ventrikels fördert mehr Blut in die Lungenarterie und der linke Ventrikel schöpft bei gesteigerter Leistung mehr Blut aus dem Vorhof. Steigen beide Drucke, in der Lungenarterie und im linken Vorhof, so handelt es sich wohl meist um Rückstauung vom linken Herzen her, entweder weil der linke Ventrikel bei stark erhöhtem Blutdruck in der Aorta nicht mehr alles ihm zuströmende Blut aus dem Vorhof in die Aorta weiterbefördert oder weil bei gesunkenem Blutdruck die Herzkraft erlahmt. In der That haben durch die gleichzeitige Messung des Pulmonalisdruckes und des Druckes im linken Vorhof einige Fälle von Steigerung des Pulmonalisdruckes bei gleichzeitigem Sinken des Carotisdruckes, eine Beobachtung, die man als Zeichen einer Gefässverengerung in der Lunge ansprach, ihre Erklärung als Rückstauung gefunden. In allen solchen strittigen Fällen, die man als Gefässcontraction deuten könnte, wird aber die hier angewandte Methodik, die Messung der Durchblutung der Lunge Aufschluss geben, ob nicht doch entweder eine gesteigerte Herzthätigkeit (s. o.) oder eine Rückstauung die Contraction der Lungengefässe vortäuscht. Denn es liegen beweisende Versuche für das Vorhandensein von vasoconstrictorischen Einflüssen bei den Lungengefässen nur in sehr spärlicher Zahl vor; ihr Vorhandensein scheint aber durch den Befund von Strubell[1]) bewiesen, der nach Anwendung von Strophantin „Sinken des Arteriendruckes, Sinken des Druckes im linken Vorhofe, geringes Steigen des Druckes in der Arteria pulmonalis, beträchtliches Steigen im rechten Vorhofe“ beobachtete, — wenn man nicht das Zusammenwirken mehrerer Ursachen annehmen will, was nicht zu gezwungen erscheint, da nur unter ganz bestimmten Umständen die „Vasomotoren“ in Aktion treten. Soviel steht fest, dass die Gefässe auf die im grossen Kreislaufe wirksamen Eingriffe (Erstickung, sensibler Reiz) nicht reagiren (Openchowski[2]).

III. Versuchsanordnung.

Um quantitativ die Aenderungen in der Grösse der Blutdurchströmung festzustellen, habe ich nach dem Vorgange Lisin's die Blutung einer Wunde durch Vergleich des Hb-Gehaltes in den einzelnen Portionen einer gerinnungshemmenden Spülflüssigkeit, mit der die Wunde berieselt wurde, verfolgt. Als Spülflüssigkeit dient eine 1proc. Lösung von oxalsaurem Natron, die körperwarm aus einer Mariotte'schen Flasche durch einen Gummischlauch mit Quetschschraube aus einem Glasrohr tropfte. Die abfliessende bluthaltige Flüssigkeit wird in einem Reagensrohr aufgefangen und dieses alle Minuten gewechselt. Die Bestimmung der Blutmenge geschieht in der Weise, dass die Flüssigkeit in jedem Reagensrohr auf dasselbe Volumen aufgefüllt wird und davon ein aliquoter Theil,

1) Strubell, Vasomotorische Einflüsse im kleinen Kreislaufe. Verhandlungen des XX. Congresses für innere Medicin. 1902. S. 406.

2) Openchowski, Ueber die Druckverhältnisse im kleinen Kreislaufe. Pflüger's Archiv. 27. 233. 1882.



etwa 10 ccm, in Gläser von genau demselben Durchmesser abgemessen wird. Zweckmässig ist es, die Spülung so einzurichten, dass in schneller Tropfenfolge in der Minute etwa 25 ccm die Wunde bespülen, sodass man pro Minute nur ein Reagensrohr voll Flüssigkeit bekommt. Zum bequemen Vergleich der Hb-Lösungen ist es erforderlich, die Verdünnung beim folgenden Auffüllen auf ein bestimmtes Volumen ziemlich weit zu treiben, wenn die Spülflüssigkeit im Reagensrohr sehr dunkelroth ist, also beispielsweise auf 100 bis 150 ccm; denn der Vergleich nur wenig gefärbter Lösungen ist viel genauer als der von concentrirten. Sodann titrirt man die Blutlösungen in der Weise, dass man aus einer Bürette destillirtes Wasser solange zufliessen lässt, bis alle Flüssigkeiten in den gleichweiten Röhren die gleiche Farbenintensität — die der am wenigsten gefärbten Probe — aufweisen. Bei der Berechnung dieser Titration bin ich so verfahren, dass ich den Hb-Gehalt der dünnsten Lösung gleich 10 gesetzt habe. Wurden nun in einem zweiten Glase noch 5 ccm Wasser verbraucht, d. h. zu den 10 ccm, die als aliquoter Theil von den aufgefüllten Lösungen abgemessen wurden, zufliessen gelassen, bis die Farbe beider Röhrchen die gleiche war, so wurde der Hb-Gehalt des zweiten Röhrchens gleich 15 gesetzt. Nur einige wenige Male, wo Schwankungen um das 20 fache vorkamen, habe ich die dunkleren Röhrchen gegeneinander titrirt, und sodann die helleren auch gegeneinander, und erst dann durch Auswerthung der hellen gegen die dunkle Standardlösung die Zahlen auf dieselbe Einheit umgerechnet.

Es handelt sich also dabei stets um relative Werthe, sodass nur die Zahlen eines und desselben Versuches gegeneinander Gültigkeit haben, nicht aber der Werth 10 aller Versuche dieselbe absolute Grösse bedeutet. Die Menge Hb in absolutem Maass zu geben, wäre ja bei den verschieden grossen Wunden zwecklos. Um Missverständnissen vorzubeugen, habe ich daher jedesmal in den Protokollen „relativer Hb-Gehalt“ überschrieben.

Diese Bestimmungen des Hb-Gehaltes, also auch der Schwankungen der Blutung sind recht genau, wie man sich leicht durch öfteres Titriren derselben Ausgangslösung überzeugen kann. Jedenfalls liegen die Ungenauigkeiten der Methode auf anderem Gebiet; die Blutung selbst wird man nach den Zahlen ziemlich sicher beurtheilen können. Aber sie bleibt während der Normalperiode nicht absolut gleich, sondern zeigt häufig Schwankungen. Zunächst blutet es in den allermeisten Fällen zuerst am stärksten, und die Blutung nimmt anfangs in regelmässiger Weise, aber häufig erheblich ab. Dies beruht wohl auf Gerinnung in einzelnen kleinen Gefässen, die auch die Berieselung mit der gerinnungshemmenden Flüssigkeit nicht ganz verhindern kann. Zum Theil mag auch eine anatomische Veränderung an dem verletzten Gefäss dazu beitragen, etwa Loslösung der Intima und Einrollung oder dergleichen. Man thut also gut, nach Anlegung der Wunde erst einige Minuten die Wunde zu bespülen, ehe man mit dem eigentlichen Versuch, der Feststellung einiger Normalwerthe, beginnt. Dies ist auch in den meisten Fällen geschehen. Dann sieht man die Blutung auf ein ungefähr gleiches Niveau sich einstellen. Manchmal findet eine weitere ganz allmähliche

Abnahme der Blutung statt, selten nimmt die Blutung später ganz geringfügig zu. Diese Veränderungen verlaufen sehr allmählig, sind ohne Weiteres erkennbar und geben zu Täuschungen wohl kaum Anlass. Ebenso habe ich einmal bei längerer Beobachtung ($^1/_2$ Stunde) constante Normalwerthe nicht erhalten können, weil der Blutdruck regelmässige Schwankungen in Form der Traube-Hehring'schen Wellen zeigte und die Blutung ebensolche Schwankungen aufwies — wie es schien, in Abhängigkeit von denen des Blutdruckes. Aber dies rechnet ja nicht eigentlich unter die Fehler, sondern ist nur bei Beurtheilung der Blutungsgrösse heranzuziehen. Die Hauptfehlerquelle stellt wohl die Art des Bespülens dar, weshalb man sorgfältig darauf achten muss, dass die Tropfen frei auf die Wunde fallen. Dies ist leicht zu erreichen bei einer Wunde der Zunge, die ich in einigen Versuchen zum Studium des grossen Kreislaufes anlegte, dagegen schwieriger bei einer Lungenwunde, da sich die Lunge unter dem Einfluss der künstlichen Athmung hin- und her bewegt und der Brustwand so nahe liegt, dass ohne sorgfältiges Aufmerken die Spülflüssigkeit an der inneren Brustwand oder benachbarten Theilen der Lunge herabfliessen kann. Endlich muss man selbstverständlich darauf achten, dass nicht Blut aus dem grossen Kreislauf in die Spülflüssigkeit hineingeräth. Dies kann aber nur dann der Fall sein, wenn vorher nicht blutende Gefässe plötzlich unter der Wirkung eines Arzneistoffes zu bluten beginnen. Ich habe dies bei Chlorbarium und Hydrastinin beobachtet.

Die Versuchsanordnung im Einzelnen, wie ich sie an der Lunge gestaltete, war folgende:

Die Kaninchen wurden — wie früher schon — durch intravenöse Injection von Urethan[1]) oder durch subcutane Einspritzung von Paraldehyd tief narkotisirt. Letzterer Stoff hatte den Vortheil, dass er in den hohen Dosen, in denen er zur Verwendung kam, die Athmung lähmte, was bei Einleitung der künstlichen Athmung von Vortheil ist. Denn nach einer etwas zu niedrigen Gabe Urethan kann es vorkommen, dass noch spontane Athemzüge zu Beginn der künstlichen Athmung auftreten. Auf der anderen Seite zwingt Paraldehyd aus obigem Grunde manchmal zu schleuniger Einleitung der künstlichen Athmung, da häufig sehr kurze Zeit nach der subcutanen Injection die Athmung steht und der Blutdruck sich bedenklich senkt; leitet man dann schnell künstliche Athmung ein, so hebt sich der Blutdruck wieder. Ein fernerer Nachtheil des Paraldehyds ist die Schmerzhaftigkeit der subcutanen Beibringung. Sonst aber ist die Narkose sehr tief und tritt sehr prompt ein. Immerhin ist es ja nur von Vortheil, verschiedene Narcotica angewandt zu haben.

Nachdem die Narkose eingetreten ist, wird zunächst die rechte Carotis zur Blutdruckmessung blossgelegt, ebenso die linke Vena jugularis zur Injection mit einer Canüle versehen. Auf dem rotirenden Papier

1) Neuerdings haben Nerking und Schürmann (Intravenöse Narkose. Med. Klinik. 1907. No. 46. S. 1760) die Aufmerksamkeit auf die intravenöse Urethannarkose gelenkt.



eines Kymographions wurde der Blutdruck fortlaufend während des ganzen Versuches mit meinem vervielfältigten Quecksilbermanometer[1]) aufgeschrieben, während eine Uhr Secunden markirte. Durch Ausmessen und Auszählen der Curve sind die Werthe für den Blutdruck, die Pulszahl und Pulshöhe erhalten; dabei wurde die Zahl der Pulse in 6 Secunden mit 10 multiplicirt und als „Pulse in der Minute" angegeben, die Pulshöhe direct (ohne Multiplication mit 2) von der Curve abgelesen. Letztere Zahl hat ja nur ein relatives Interesse.

Ferner wird in die Trachea eine Canüle zur künstlichen Athmung eingeführt. Darauf wird nach Unterbindung der beiden Art. mammariae die Bauchhöhle quer unterhalb des Schwertfortsatzes eröffnet und das Sternum von einem Längsschnitt aus blossgelegt. Alsdann habe ich mit dem im folgenden Abschnitt näher beschriebenen „Pendeltrichter" die künstliche Athmung eingeleitet, durch Ablösung des Zwerchfells vom Rippenbogen beide Pleurahöhlen eröffnet und den untersten Theil des Sternums nebst Schwertfortsatz entfernt. Darauf wird das Zwerchfell quer durch Knopfnähte mit dem unteren Wundrand der Bauchdecken vernäht, sodass Leber und Magen bedeckt sind und die Bauchhöhle wieder geschlossen ist. In dem hinteren Wundwinkel, der vom Rippenbogen einerseits, von der Naht des Zwerchfells an die Bauchdecken andererseits gebildet wird, wird ein trichterförmiges Gefäss eingenäht, welches die Spülflüssigkeit aus der Brusthöhle in ein Reagensrohr abzuleiten gestattet. Dieses Gefäss muss nahezu an dem tiefsten Punkt der Brusthöhle zu liegen kommen, wenn das Thier sich in Rückenlage befindet. Damit das trichterartige Gefäss leicht und wasserdicht befestigt werden kann, giebt man ihm eine Glockenform, wie sie z. B. das Aufsatzrohr am Kipp'schen Apparat besitzt. Nun schneidet man ein kleines Stück des Zipfels eines Lungenflügels ab und bespült die blutende Fläche mit 1proc. körperwarmer Lösung von Na. oxalicum. Um diese Spülung — was sehr wichtig ist — in durchaus gleichmässiger Weise zu gestalten, wird durch eine Schraubenklemme der Zufluss und durch Anwendung einer Mariotte'schen Flasche als Reservoir der Druck für den Versuch eingestellt. Es genügt das Abtragen eines kleinen Stückes von Lungengewebe; sonst kann es vorkommen, dass durch Anschneiden eines grösseren Bronchus soviel Luft austritt, dass ein Sprudeln und Schäumen der blutigen Flüssigkeit eintritt, was natürlich zur Vermeidung von Verlusten verhütet werden muss. Die künstliche Athmung wird dadurch übrigens in keiner Weise gestört.

IV. Ein Apparat zur künstlichen Athmung von Thieren, „Pendeltrichter".

Es existiren viele gut functionirende Apparate zur künstlichen Athmung am Thier, dass ein Bedürfniss nach einem neuen Apparat in dieser Hinsicht sicherlich nicht vorliegt. Wohl aber sind immer wieder

1) Frey, Der Mechanismus der Salz- und Wasserdiurese. Pflüger's Archiv. Bd. 112. S. 18 und Der Mechanismus der Coffeindiurese. Pflüger's Arch. Bd. 115. S. 194.



neue Apparate beschrieben worden, welche das Ziel mit einfacheren Mitteln zu erreichen suchten. Ich erinnere nur an die Athmungsapparate von Lohmann[1]), Straub[2]) und Volhardt[3]). Das Princip der künstlichen Athmung, die man durch Einblasen von Luft in die Lunge von Thieren hervorruft, ist allemal das gleiche. Man lässt die Lunge durch die einströmende Luft ausdehnen, wobei der Druck in der Trachea steigt, und giebt nun in einem bestimmten Moment eine seitliche Oeffnung des Systems frei, sodass die Luft ausströmen kann und durch die Elasticität der Lungen (und des Thorax) eine Exspiration zu Stande kommt. Es wird also die Exspiration von der Elasticität der Lunge selbst besorgt, während die Inspiration durch Druckerhöhung in der Trachea hervorgerufen wird.

Dieses Oeffnen des Luftstromes wird bei Lohmann durch das Oeffnen eines Ventiles auf elektrischem Wege, bei Straub durch einen elektrisch betriebenen rotirenden Hahn, bei Volhardt durch das Ueberwinden eines Quecksilberventiles erreicht, wobei ein Hin- und Herströmen des Quecksilbers in geeigneten Gefässen durch das Entweichen der Luftblasen hervorgerufen, einen Rhythmus erzeugt.

Wenn ich es nun wage, einen neuen Apparat zu beschreiben, der auf dem gleichen Princip beruht und Vortheile in seiner Function vor den bisher angegebenen nicht besitzt, so geschieht es deswegen, weil die einfache Anordnung desselben leicht in jedem Laboratorium ohne nennenswerthe Kosten zu bewerkstelligen ist und mir der Apparat beim Studium der Blutdurchströmung der Lunge bei weit eröffnetem Thorax gute Dienste geleistet hat.

Es handelt sich darum, in einem continuirlichen Luftstrom, den das Wasserstrahlgebläse liefert und dem seitlich die Trachea angeschlossen ist, rhythmische Druckschwankungen hervorzurufen[4]), Druckschwankungen, deren eines Extrem 0 beträgt und deren Gipfel den Elasticitätsverhältnissen des Lungengewebes angepasst ist. Dabei kam es mir hauptsächlich darauf an, keine weitere treibende Kraft nöthig zu haben, sondern den Luftstrom selbst zum Hervorbringen der Druckschwankungen zu benutzen. Ich verband zu diesem Zweck den Luftstrom endständig durch einen elastischen Gummischlauch mit einem beweglichen Gefäss, welches unten weit geöffnet in Wasser tauchte und durch das allmähliche Anfüllen mit Luft einen Auftrieb bekam, der das Gefäss zum Umkippen nach oben zwang. Auf diese Weise entweicht die Luft plötzlich, der Druck sinkt dabei auf 0 und das Gefäss pendelt wieder vermöge seiner Schwere nach unten in das Wasser hinein. Die Trachea des Thieres

1) Lohmann, Pflüger's Archiv. Bd. 106. S. 459. 1904.

2) Straub, Pflüger's Archiv. Bd. 119. 1907.

3) Volhardt, Münch. med. Wochenschr. 1908. No. 5. S. 209.

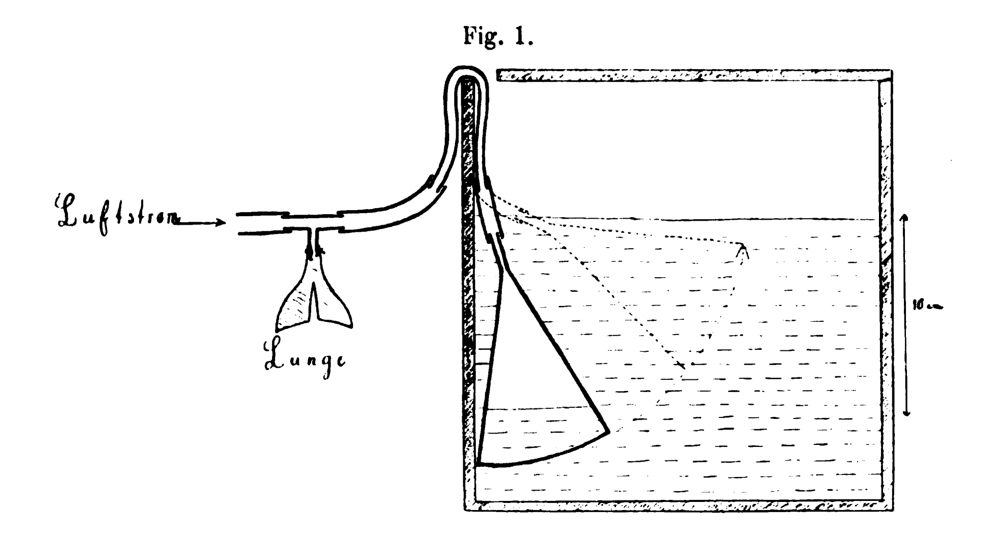
4) Auf einem ähnlichen Princip beruht der Apparat von H. Schulz (Pflüger's Archiv. Bd. 120. 1907. S. 51.) zum Messen des bei der Gährung gebildeten Gases. Auch dort wird bei einem bestimmten Druck ein Ventil elektrisch geöffnet und der Druck sinkt auf 0. Nur dient der Apparat nicht zur Erzeugung von Druckschwankungen im System, sondern zur exacten Aufzeichnung der gebildeten Gasmengen.



ist dabei seitlich an den Luftstrom angeschlossen, und es treten in ihr daher die gleichen Druckschwankungen ein.

Bei Anwendung dieses Princips kommt es darauf an, das Gewicht des Gefässes so gross zu wählen, dass Druckschwankungen von ausreichender Grösse zu Stande kommen. Zweitens müssen die pendelnden Bewegungen des Gefässes regelmässig erfolgen, das Gefäss muss also zwangsläufig in eine Führung eingeschlossen sein; und drittens muss ein wirkliches Pendeln des Gefässes eintreten, es darf sich nicht in einer Mittelstellung einstellen und die zugeführte Luft in kleinen Blasen entweichen lassen, d. h. es muss die Capacität des Gefässes in einem bestimmten Verhältniss zur einströmenden Luftmenge stehen, sodass in häufiger Folge Bewegungen des Gefässes auftreten. Ich habe alle diese Punkte empirisch ermittelt.

Fig. 1.



Als pendelndes Gefäss wählte ich einen Glastrichter; zur Führung desselben benutzte ich ein rechteckiges Sammlungsgefäss aus Glas, wie solche für Spirituspräparate im Handel zu haben sind. Der Querdurchmesser dieses Glaskastens muss ein wenig grösser sein als der Durchmesser des Trichters, sodass letzterer ungehindert Bewegungen in der Längsrichtung des Glaskastens ausführen kann. Das Schwierigste war das Hervorrufen r e g e l m ä s s i g e r Bewegungen des Glastrichters.

Der Luftstrom des Wasserstrahlgebläses wird durch ein gebogenes Glasrohr, welches in siedendem Wasser ruht, erwärmt, dann in eine T-Canüle geleitet, deren rechtwinklig abgebogenes Rohr in die Trachea des Thieres eingebunden wird. Der ausströmende Luftstrom wird durch einen Gummischlauch mit einem Bleirohr verbunden, welches über den Rand des Glaskastens weggeführt wird, sodass das im Innern des Glaskastens befindliche Ende des Bleirohres senkrecht nach unten in der Mitte der Querwand des Kastens sieht. Dort stellt ein gewöhnlicher Gummischlauch die Verbindung mit dem Ausflussrohr eines umgestülpten Glastrichters dar, dessen weite Oeffnung nach unten gerichtet ist. Ein Glastrichter hat sich als zweckmässiger erwiesen als ein Glasrohr und



zwar aus dem Grunde, weil der Trichter beim Umkippen nach oben sich auf einmal schnell entleert, während ein Glasrohr in Mittelstellung kleine Luftblasen rasch hintereinander entweichen lässt, also grössere Druckschwankungen auf diese Weise nicht zu Stande kommen. Die Anwendung eines Trichters einerseits und dann des Princips des Pendelns unter Wasser ist das eigentlich Wesentliche bei der Construction des Apparates; daher habe ich ihm den Namen „Pendeltrichter" gegeben. Man kann nun die Gestalt des Trichters in verschiedener Weise modificiren; es lässt sich das Pendeln mit einem gewöhnlichen Trichter von 45° erreichen, besser eignet sich ein solcher in Form eines Spitzglases, wie ihn die Abbildung zeigt. Zur Probe habe ich auch eine flache Schale mit längerem Rohr — in Form der flachen Sektschalen — verwandt, aber regelmässiges Pendeln damit nicht erreichen können. Zu dem Hinuntergehen in die Anfangsstellung, welches hauptsächlich durch die Schwere des (wieder mit Wasser angefüllten) Trichters hervorgerufen wird, trägt auch die Elasticität des kurzen Gummischlauches bei, der ihn mit dem Bleirohr verbindet. Wenigstens erfolgt der Herabgang bei Anwendung eines Gummischlauches viel besser als wenn man ihn durch ein leicht bewegliches drehbares Metallgelenk ersetzt, wie ich mir ein solches aus Messing habe anfertigen lassen. Endlich habe ich auch das specifische Gewicht der Flüssigkeit erhöht, indem ich eine gesättigte K_2CO_3-Lösung anwandte, die beinahe das specifische Gewicht 2 hat. Dadurch werden die Druckschwankungen in dem Luftstrom grösser; es hat sich aber — beim Kaninchen — für die Circulationsverhältnisse in der Lunge als zweckmässig erwiesen, wenn man reines Wasser anwendet, dann betragen die Druckschwankungen ungefähr 10 cm Wasser. Um die absoluten Maasse zu vervollständigen, sei erwähnt, dass der Trichter an seinem weiten Ende einen Durchmesser von 7 cm aufweist.

Versuch 1.

Kaninchen, männl., 2100 g. 7 ccm Paraldehyd subcutan.

$^1/_2$ Stunde später Operation. Künstliche Athmung nach Aufhören der spontanen eingeleitet. Künstliche Athmung seit 5 Minuten.

Nach Min.	Blutdruck	Nach Min.	Blutdruck	Bemerkungen
0	98	30	70	
5	96	40	62	Thorax eröffnet.
10	95	52	55	
15	88	65	61	
20	80	69	61	
25	76			

Der Apparat erweist sich also sowohl bei uneröffnetem wie eröffnetem Thorax für meine Zwecke als brauchbar.

Ich habe auch versucht, den Apparat in einer der physiologischen Athmung mehr entsprechenden Weise zu verwenden, indem ich bei uneröffnetem Thorax einen negativen Druck in der Trachea herstellte und durch Pendeln des Trichters die gleichen Druckschwankungen in der Lunge hervorrief. Dies gelingt leicht in der Form, dass man den Glaskasten mit einer aufgekitteten Glasplatte oben verschliesst und das Bleirohr durch eine etwas weitere Bohrung der Glasplatte hindurchleitet. Dann habe ich



über das Loch der Glasplatte, das neben dem Bleirohr noch bequem der Luft Durchtritt gestattet, einen Trichter umgekehrt aufgekittet und nun an diesem mit der Wasserstrahlluftpumpe gesaugt. Während sich also sonst die Anordnung so gestaltet, dass zuerst das Gebläse, dann die Lunge, dann der Pendeltrichter kommt, ist die Schaltung bei letzterem Versuch so, dass der Pendeltrichter den Anfang des Röhrensystems bildet, dann die Lunge und schliesslich die Luftpumpe das System fortsetzt. Auch bei dieser Anordnung treten naturgemäss pendelnde Bewegungen auf und damit auch Druckschwankungen in der Lunge. Aber sie scheinen für eine ausreichende Ventilation nicht zu genügen. Ich habe in 2 Versuchen am uneröffneten Thorax den Apparat in der letzten Anordnung angewandt und die Thiere nicht am Leben erhalten können. Allerdings habe ich Dosen von Paraldehyd gegeben, die die Athmung lähmten, und durch solche grosse Gaben — wenigstens nach einiger Zeit — auch die Circulation leiden sehen; man muss aber die spontane Athmung vollständig ausschliessen, da sonst das Thier aus der vorbeiströmenden Luft eben selbst athmet. Dass diese Dosen des Narcoticum selbst schwer schädigend waren, geht übrigens daraus hervor, dass — wenigstens das zweite Thier — sich auch nach Einleitung von künstlicher Athmung mit dem Handgebläse nicht erholte. Uebrigens war der Ersatz des Wassers im Glaskasten durch Ka_2CO_3-Lösung, wodurch die Druckschwankungen fast auf das Doppelte steigen, gleichgültig; ich wandte diese Modification an, weil ich zuerst meinte, der Thorax, der starrer ist als die Lunge, beanspruche auch grössere Druckschwankungen — wenigstens wenn man saugt. Dies scheint ja in der That der Fall zu sein; wenigstens genügen beim Ueberdruckverfahren Schwankungen von 10 cm H_2O, beim Unterdruckverfahren — also in letzterem Falle — nicht. Da mir der Apparat in der ersten Modification gute Dienste leistete, habe ich bei dem negativen Ausfall der 2 Versuche mit der zuletzt erwähnten Anordnung von der Vornahme weiterer Experimente (z. B. nach Curaresirung) abgesehen.

V. Blutung im grossen Kreislaufe.

Zunächst habe ich, wie das Lisin[1]) gethan hat, einige orientirende Versuche über die Beeinflussung der Blutung einer Wunde im grossen Kreislaufe ausgeführt, um selbst ein Urtheil über die Aenderungen der Blutung unter dem Einfluss einiger Substanzen zu gewinnen. Nach Lisin[1]) wächst die Blutung aus einer Wunde mit dem Blutdruck, der Pulszahl und der Grösse der Herzschläge und erweist sich ausserdem vom Contractionszustand der Gefässe abhängig. Ich habe daher in den folgenden Versuchen die drei ersten Faktoren jedesmal gemessen, um sie bei der Beurtheilung der Ergebnisse verwenden zu können. — Die Durchblutung zeigt aber in verschiedenen Gefässprovinzen unter dem Einfluss von Arzneistoffen theils verschieden starke Aenderungen, theils sogar entgegengesetztes Verhalten, und es ist daher ein Schluss von einem Organ auf das andere unzulässig. Darauf hat schon Fr. Pick[2]) aufmerksam gemacht, als er die Ausflussgeschwindigkeit des Blutes aus den Venen gemessen hat. Er erstreckte daher seine Feststellungen der Durchblutung auf verschiedene Gefässregionen und bestimmte die Ausflussgeschwindigkeit in der Vena femoralis, mesenterica und jugularis bei Hunden, deren Blut defibrinirt war. Auch Lisin[1]) maass die Blutung

1) F. Lisin, Recherches expérimentales sur les médicaments cardiovasculaires. Archives internat. de Pharmac. et de Thérapie. 1907. Bd. XVII. H. 5 u. 6. S. 465.

2) Fr. Pick, Ueber die Beeinflussung der ausströmenden Blutmenge durch die Gefässweite ändernde Mittel. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1899. Bd. 42. S. 399.



an zwei verschiedenen Stellen, der Lippe und dem Darm von Hunden. Ferner hat Gerhardt[1]) bei der Untersuchung des Suprarenins den Druck in der V. jugularis und V. femoralis gemessen, um die Verschiedenheiten in der Reaction der verschiedenen Gefässprovinzen — des Hirnes und der Körperperipherie — zu erweisen. Auf die Resultate der Autoren, deren Feststellungen, wie ich gleich bemerken will, sich mit den meinen decken, komme ich bei Erörterung des Einflusses der einzelnen Stoffe zu sprechen.

Ich habe zu diesen orientirenden Versuchen die Zunge zur Anlegung einer Wunde gewählt, weil beim Kaninchen andere Gefässgebiete wohl kaum genügend Blut geliefert hätten. Die Zunge wurde, um die Spülflüssigkeit auffangen zu können, an einem Faden durch die Zungenspitze mit einer Péan'schen Klemme, deren Griffe nach oben gerichtet waren, so fixirt, dass die Spitze der Zunge den tiefsten Punkt einnahm. Auf diese Weise lief die Flüssigkeit ohne Verlust in das untergehaltene Reagensrohr. Der Kopf des Thieres, das sich in Rückenlage befand, war dabei etwas zur Seite geneigt.

Von vornherein lässt sich auch bei Mitteln, deren Wirkungsweise gut studirt ist, nicht sagen, in welchem Sinne sie die Blutung einer Wunde beeinflussen. So wird die Blutung nach intravenösen Supraren ingaben trotz Erhöhung des Blutdruckes durch die starke Gefässcontraction im allgemeinen stark vermindert, und man könnte sich dies so erklären, dass die primäre Wirkung, die Gefässcontraction, über die Folge derselben, die Steigerung des Blutdruckes, obsiegt. Doch kommt dabei auch eine directe Herzwirkung des Suprarenins im Sinne einer Vergrösserung der Herzleistung in Frage (siehe Gottlieb[2]) und Gerhardt[3]). Und Lisin[4]) hat denn auch, ebenso wie Velich[5]) unter besonderen Umständen eine Verstärkung der Blutung gesehen. Aber im allgemeinen scheint doch die Verminderung der Blutung ganz auffallend zu sein, und nur, wenn sich andere Gefässgebiete noch stärker contrahiren als das untersuchte, kann die Durchblutung des letzteren grösser werden.

Jedoch bei einem in anderem Sinne wirkenden Mittel wie dem Amylnitrit trifft diese Betrachtung nicht zu. Denn seine primäre Wirkung ist die Erweiterung der Gefässe, und dadurch kommt eine Senkung des Blutdruckes zu Stande. Es müsste also eine Wunde nach Amylnitrit-Einathmung stärker bluten als vorher. Doch sehen wir, dass eine ähnlich starke Wirkung wie nach Suprarenin — in umgekehrtem Sinne — nicht eintritt. Pick[6]) sah die Ausflussgeschwindigkeit der Körpervenen ungeändert bleiben und Lisin[4]) konnte sogar manchmal deutlich weniger Blut der Wunde entströmen sehen. Auch ich habe

1) Gerhardt, Archiv für experimentelle Path. u. Pharm. 44.

2) Gottlieb, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 38 u. 43.

3) Gerhardt, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 44.

4) Lisin, l. c.

5) Velich, Wiener med. Blätter. 1896. Citirt nach Gerhardt, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 44.

6) Pick, l. c.



einmal eine ganz geringfügige Verminderung der Blutung der Zunge bemerkt. Es besteht also entweder diese Auffassung nicht zu Recht, welche die primäre Wirkung in den Vordergrund rückt, oder die schädigende Wirkung des Amylnitrits auf das Herz selbst hat einen nicht zu vernachlässigenden Antheil an der Blutdrucksenkung.

Wenn sich also schon nicht sagen lässt, nach welcher Richtung der Ausschlag erfolgen wird, wenn wir Gefässweite und Herzleistung betrachten, so kommt für den grossen Kreislauf als weitere Schwierigkeit das graduell verschiedene Verhalten der einzelnen Gefässgebiete dazu, welches von der Beeinflussung der Blutströmung durch ein Mittel im Ganzen zu sprechen nicht gestattet, sondern immer nur die localen Aenderungen zu beurtheilen zulässt.

Versuch 2.

Kaninchen, 1700 g. 3 g Urethan intravenös. Einschnitt in der Zunge.

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	106	250	1/2	10,0	Blutung längere Zeit gleich.
1	108	250	1/2	7,9	0,1 mg Suprarenin in die Vena jug.
2	132	240	sehr klein	0,301	
3	128	240	1/4	0,47	
4	128	240	1/4	0,45	
5	122	230	1/4	0,39	
6	120	230	1/4		

Einige Zeit vorher hatte das Thier Salz intravenös erhalten (s. später).

Man sieht aus diesem Versuch, dass die intravenöse Eingabe von Suprarenin sofort die Blutung auf den dreissigsten Theil sinken

Versuch 3.

Kaninchen, weibl., 1200 g. 2 g Urethan intravenös. Einschnitt in der Zunge.

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	111	280	1	18,5	Blutung seit mehreren Min. gleich.
1	109	270	1		
—30	152	80	2	7,259	0,025 mg Suprarenin in die Vena jug.
2	150	240	2	1,323	
3	80	260	1	1,953	
4	90	270	1	4.445	
5	95	270	1	4,956	
6	98	260	1		
—30	154	250	1	2,359	0,1 mg Suprarenin in die Vena jug.
7	150	270	1/2	0,133	
8	148	260	1/2	0,1897	
9	141	260	1/2	0,819	
10	110	250	1	0,7	
11	94	250	1	1,533	
12	88	250	1	1,561	
13	86	250	1		

Einige Zeit vorher hatte das Thier Salz intravenös erhalten.



lässt. Das stimmt mit den Untersuchungen Lisin's überein, der an der Lippe und dem Darm von Hunden die Blutung verfolgte; er bezeichnet das Suprarenin als un parfait hémostatique.

Die Suprareningaben treiben auch hier (Versuch 3) den Blutdruck beide Male in die Höhe unter starker Verminderung der ausfliessenden Blutmenge. Erst mit dem Absinken des Blutdruckes wird auch die Blutung wieder bedeutender. Der Blutdruck steigt nach der kleinen und nach der grossen Gabe ungefähr gleich hoch, nur dauert die Steigerung bei der grossen Gabe länger. Die relative Verminderung der Blutung ist nach der grösseren Menge Suprarenin bei weitem erheblicher als nach der Injection der kleineren Dosis.

Versuch 4.

Kaninchen, männl., 1250 g. 1,8 g Urethan intravenös. Die Zunge blutet.

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	97	160	7	27,9	Blutung mehrere Minuten gleich. Pulsus alternans.
1	96	160	7		
—15	66	160	3		
—30	50	170	4	19,0	Amylnitriteinathmung.
—45	42	190	6		Gleiche Pulse.
2	36	200	6	17,0	
3	49	210	4	19,2	desgl.
4	64	200	3	19,2	desgl.
5	80	200	2	15,3	desgl.
6	86	160	3	12,8	desgl.
7	88	150	4	9,1	desgl.
8	90	170	3		Vagotomie beiderseits; Athemschwankungen grösser.
				8,9	Gleiche Pulse.
9	96	170	3	8,1	desgl.
10	94	170	3		desgl.
—30	108	170	2	6,3	0,05 mg Suprarenin intravenös.
11	134	180	1	0,1331	Gleiche Pulse.
12	132	120	3	0,11	Puls unregelmässig.
13	128	170	4	0,1397	Pulsus alternans.
14	122	180	4		desgl.
—30	94	180	2	0,1485	Amylnitriteinathmung.
15	57	180	3	0,2387	Gleiche Pulse.
16	42	170	4	0,1738	desgl.
17	42	170	4	0,22	desgl.
18	50	170	4	0,46	desgl.
19	62	180	3		desgl.

Einige Zeit vorher hatte das Thier Salzlösung intravenös erhalten.

Die zweite Substanz, deren Wirkung auf eine Blutung im grossen Kreislauf ich kurz prüfte, ist Amylnitrit. Es lässt die eingeleitete Amylnitrit-Einathmung den Blutdruck stark sinken. Der Einfluss auf die Blutung aus der Zunge ist dagegen sehr gering. Eine kleine Delle nach unten macht sich auf der auch sonst schon fallenden Curve der Blutung bemerkbar. Es scheint also im grossen Ganzen dieselbe Menge Blut in der Zeiteinheit die Organe (wenigstens die Zunge) zu durch-



fliessen, indem die beiden im entgegengesetzten Sinne auf die Blutströmung wirkenden Veränderungen, die Abnahme der treibenden Kraft einerseits und die Abnahme des Widerstandes andererseits sich compensiren. Lisin[1]) hat mitunter deutlichere Ausschläge im Sinne einer Abnahme der Blutung, die in dem eben angeführten Versuch nur angedeutet ist, gesehen, während Fr. Pick[2]), wie gesagt, aus den Körpervenen wenigstens, den Ausfluss ungeändert fand.

Im Verfolg der Wirkung des Suprarenins hat Lisin[1]) in einem Versuch beobachtet, dass nach Durchschneidung der Vagi die Blutung nach Suprarenin zunahm. Dies könnte nun darauf beruhen, dass hier an der Blutdrucksteigerung die Herzwirkung des Suprarenins einen bedeutenden Antheil hätte, worauf Gottlieb[3]) und Gerhardt[4]) aufmerksam gemacht haben. Es ist sehr wohl denkbar, dass die beiden Factoren in quantitativ wechselnder Weise an der Blutdrucksteigerung betheiligt sind, indem einmal die Gefässcontraction überwiegend wäre, das andere Mal die Steigerung der Herzleistung. Das Verhalten des Blutdrucks könnte dabei beide Male das gleiche sein, aber im ersten Fall würde eine Blutung aufhören, im zweiten vermehrt werden. Häufiger scheint nun die Gefässcontraction nach Suprarenin den Ausschlag zu geben; denn in dem hier angeführten Versuche ist auch bei durchtrennten Vagi prompt ein Absinken der Blutmenge aus der Wunde eingetreten. Jedenfalls ist der Befund Lisin's in dieser Richtung nichts Gesetzmässiges. Sodann hat der Autor nach vorhergehender Atropineingabe am Darm die Blutung durch Suprarenin steigern können. Hierbei spielt wohl die graduell verschiedene Gefässconstriction in verschiedenen Gebieten eine Rolle, und man könnte an eine schon vorher durch das Atropin gesetzte Gefässverengerung im Splanchnicusgebiet denken, was so fern ja nicht liegt; denn die Erregbarkeit des Vasomotorencentrums nimmt nach Atropin zu. Dann würden sich die schon verengten Gefässe des Unterleibes relativ weniger zusammenziehen als die Gefässe der Peripherie, was eine Zunahme der Blutung wohl erklären könnte, eine Zunahme gegenüber der unter Atropinwirkung festgestellten Normalzahl. Denn durch die relativ grössere Contraction der anderen Gefässe auf Suprarenin würde der Blutdruck in die Höhe getrieben, und durch das schon verengte Splanchnicusgebiet treibt der höhere Blutdruck mehr Blut als vorher hindurch. — Der späteren Einwirkung von Amylnitrit in dem obigen Versuch, wodurch der Blutdruck stark sinkt, möchte ich betreffs ihres Einflusses auf die Blutung keine Auslegung geben, da die Verhältnisse sich zu complicirt gestalten. Immerhin geht soviel aus den gewonnenen Zahlen hervor, dass ein nennenswerther Einfluss auf die Blutung dem Amylnitrit nicht zukommt, selbst wenn es auf ein verengtes Gefässsystem zur Wirkung kommt, wo seine Beeinflussung der Gefässe sich noch stärker geltend machen kann als in der Norm.

1) Lisin, l. c.
2) Fr. Pick, l. c.
3) Gottlieb, l. c.
4) Gerhardt, Archiv für exp. Path. u. Pharm. Bd. 44.



Versuch 5.

Kaninchen, weibl, 1900 g. 4,0 g Urethan intravenös. Die Zunge blutet.

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	116	320	1/2	48,8	
1	118	300	1/2	45,1	
2	118	310	1/2		
2 1/4	110	330	1/2		2 ccm 1 proc. $BaCl_2$ in die Vena jug.
2 3/4	61	—	—	29,3	
3	138	220	1		
3 1/2	157	—	—	10,0	
4	143	250	1/2	11,5	
5	124	250	1/2	13,3	
6	117	230	1/2	13,3	
7	116	260	1/2	12,6	
8	118	260	1/2		

Versuch 6.

Kaninchen, männl., 1600 g. 3 g Urethan intravenös. Einschnitt in der Zunge.

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	126	220	2	16,3	
1	127	220	2	19,3	
2	126	220	2	16,5	
3	126	230	2		
—30	166	240	3	15,8	2 ccm 1 proc. $BaCl_2$ in die Vena jug.
4	158	230	3	12,4	
5	151	220	3	10,0	
6	150	230	3	12,3	
7	144	230	3	12,5	
8	144	230	3	13,9	
9	136	220	3	13,7	
10	135	230	3		

Ein Mittel, welches wie Suprarenin die Gefässe zur Contraction bringt, ist Bariumchlorid. Wie die beiden vorhergehenden Versuche lehren, sind auch die Folgen der Gefässverengerung dieselben: Steigen des Blutdruckes und Sinken der ausfliessenden Blutmenge. Doch ist der Einfluss des Bariums auf die Blutung bei Weitem nicht so erheblich wie die des Suprarenins. Er tritt zwar deutlich hervor, aber nicht entfernt in der Stärke, wie man ihn nach Nebennierenextract sieht. Zum Schluss bemerkt man in allen Versuchen (auch den späteren an der Thoraxmusculatur) wieder eine Zunahme der Blutung. Auch Pick[1]) sah die Blutmenge, die aus der V. femoralis ausfloss, nach Bariumchlorid etwas abnehmen, nur im ersten Moment nach der Injection floss mehr Blut aus, ein Zeichen, dass zuerst die Blutdrucksteigerung über die Gefässcontraction überwiegt, wenn man an den Einfluss beider auf die Blutströmung denkt. Dies liegt vielleicht an dem sich häufig

1) Pick, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1899. Bd. 42. S. 433.



ändernden Pulsbild während des Ansteigens des Blutdruckes. Eine Andeutung dieses Verhältnisses, d. h. ein geringes Zunehmen der Blutung vor der deutlicheren Verminderung kann man aus den folgenden Versuchen 10 und 11 entnehmen, wenn man auf kleine Ausschläge Werth legen will.

VI. Verschiedenheit in der Wirkung der gefässverengernden Mittel, je nachdem, ob es sich um eine schon stehende Blutung oder eine noch blutende Wunde handelt.

Bei den späteren Versuchen mit $BaCl_2$ an der blutenden Lunge habe ich beobachtet, dass die Muskelwunde an der Aussenseite des Thorax, die längst nicht mehr blutete, wieder zu bluten begann, wenn man $BaCl_2$ injicirte. Es erinnert dieser Befund an die Mittheilung von Velich und Gerhardt (siehe Gerhardt[1]), dass Muskelwunden oder Hautwunden nach Suprarenineingabe stärker bluteten. Es widersprechen sich also diese Beobachtungen, dass gefässverengende Stoffe die Blutung (an der Zunge) abnehmen lassen und andererseits (an dem Thorax) wieder entfachen.

Das könnte einmal an der Verschiedenheit der untersuchten Stellen liegen, sodann aber an dem Umstande, dass in dem einen Falle die Wunde wegen des Spülens mit einer gerinnungswidrigen Flüssigkeit noch

Versuch 7.

Dasselbe Thier wie Versuch 6. Es wird 10 Minuten die Wunde der Zunge mit Watte comprimirt. Darauf nach 10 Minuten beträgt der Blutdruck 135 (wie vorher); Einspritzung von 2 ccm 1 proc. $BaCl_2$; nach (im Ganzen) $10^1/_2$ Min. Blutdruck 172, nach 12 Min. 146, nach 16 Min. 142 mm. Während der Blutdrucksteigerung bildet sich der Blutstropfen schneller an der Zungenspitze.

Um diese Beobachtung objectiver zu gestalten, werden darauf die Tropfen gezählt und die Zeit notirt.

Nach Min.	Blutdruck	Tropfen fällt: = +	Zeit zwischen 2 Tropfen	Bemerkungen
0	134	+		
3	—	+	3 Minuten	
4	134	—		
$5^1/_2$	—	+	$2^1/_2$ „	
$7^1/_2$	134	+	2 „	
10	132	+	$2^1/_2$ „	2 ccm 1 proc. $BaCl_2$.
$10^1/_2$	200	—		
11	161	—		
$11^1/_2$	—	+	$1^1/_2$ „	
14	136	+	$2^1/_2$ „	
$16^1/_2$	140	+	$2^1/_2$ „	
$18^1/_2$	136	+	2 „	
21	134	+	$2^1/_2$ „	
23	136	+	2 „	2 ccm 1 proc. $BaCl_2$.
24	200	—		
25	142	+	2 „	
28	120	+	3 „	
31	102	+	3 „	

1) Gerhardt, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 44. S. 176.

blutete, im anderen Fall aber schon aufgehört hatte zu bluten. Dann würde die Wirkung eines Stoffes verschieden sein, je nachdem er auf eine Blutung einwirkt oder auf Gerinnselpfröpfe.

Zunächst suchte ich den Einfluss der gefässverengenden Stoffe, welche die Blutung einer Zungenwunde beim Bespülen mit oxals. Na. herabsetzen, auf die Blutung derselben Stelle ohne Spülung feststellen. Ich beobachtete daher die Wirkung von $BaCl_2$-Lösung auf dieselbe Wunde der Zunge, die vorher in Versuch 5 beim Bespülen nach $BaCl_2$ ein Nachlassen der Blutung gezeigt hatte. Jetzt ohne Spülung blutet die Wunde nach der ersten Injection stärker.

Nach der zweiten Injection bleibt die Vermehrung der Blutung aus. Ich glaubte anfangs, dies liege daran, dass die Wunde eben noch blutet und so hinsichtlich ihres Gerinnungszustandes in der Mitte steht zwischen den beiden Extremen, bespülte Wunde und geronnene Wundfläche. Aber auch an garnicht mehr blutenden Wunden erwies sich Suprarenin und $BaCl_2$ nicht immer als blutungsverstärkend, wie der folgende Versuch lehrte.

Versuch 8.

Kaninchen, 1000 g. 2 g Urethan. Einschnitt in die Zunge. Es blutet nicht mehr.

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Wunde	Bemerkungen
0	100	blutet nicht	
5	98	desgl.	
10	101	desgl.	0,1 mg Suprarenin in die Vena jugularis.
11	154	desgl.	
—30	150	desgl.	
14	82	desgl.	
15	50	desgl.	0,2 mg Suprarenin in die Vena jugularis.
—30	124	desgl.	
16	131	desgl.	
17	123	desgl.	Wunde gewischt, es bildet sich ein Blutstropfen.
20	52	desgl.	Der Blutstropfen wird nicht grösser.
25	56	desgl.	Der Blutstropfen ist noch nicht grösser: 2 ccm 1proc. $BaCl_2$ in die Vena jugularis.
26	92	desgl.	
27	110	desgl.	
30	90	desgl.	
35	90	desgl.	Der Blutstropfen ist noch nicht grösser.

Endlich habe ich noch Suprarenin bei einer blutenden, unbespülten Zungenwunde gegeben, die längere Zeit mit Watte bedeckt worden war, um eine ausgedehnte Gerinnselbildung anzuregen. Der Versuch verlief ebenfalls negativ.

Es kann also vorkommen, dass die Wirkung eines Stoffes auf dieselbe Wunde eine verschiedene ist: Die Zungenwunde, in der schon theilweise Gerinnung eingetreten ist, blutet unter der Wirkung von $BaCl_2$ stärker, während vorher beim Bespülen mit einer gerinnungshemmenden Flüssigkeit $BaCl_2$ die Blutung verminderte. Doch wiederholte sich dies nicht gesetzmässig.

Versuch 9.

Kaninchen, 2200 g. 3 g Urethan intravenös. Die Zunge blutet.

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Tropfen fällt: = +	Zeit zwischen 2 Tropfen	Bemerkungen
0	102	—	Wunde abgewischt.	
2	108	—		
3	113	+		
5½	114	+	2½ Minuten	
7½	113	+	2 „	
10½	114	+	3 „	
17	114	+	6½ „	0,1 mg Suprarenin in die Vena jugularis.
17½	146	—		
18	174	—	6½ „	
19	140	—		
23½	110	+		

Auf der anderen Seite bestimmte ich die Blutung an der Thoraxmusculatur während der Spülung unter dem Einfluss von $BaCl_2$, dessen blutungsbegünstigende Wirkung an dieser Stelle ich mehrfach beobachtet hatte. Damit entschied ich auch die Frage, ob die verschiedenen Gefässgebiete der Zunge und der Thoraxmusculatur sich gegenüber $BaCl_2$ verschieden verhalten. Es wurde in eine Hauttasche das trichterähnliche Gefäss (s. o.) eingenäht, sodass die Spülflüssigkeit quantitativ in ein vorgelegtes Reagensrohr lief.

Versuch 10.

Kaninchen, 2000 g. 2 g Urethan intravenös. Die Thoraxmusculatur blutet.

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	92	250	3	19,0	
1	93	230	3	18,0	
2	88	230	3		2 ccm 1 proc. $BaCl_2$ in die Vena jug.
—15	106	220	4		
—30	134	160	7	19,7	
—45	148	170	5		
3	145	150	7	12,3	
4	124	170	4	11,8	
5	92	180	4	10,6	
6	84	190	3		2 ccm 1 proc. $BaCl_2$ in die Vena jug.
—15	94	180	2		
—30	94	160	3	10,0	
—45	114	140	4		
7	126	150	5	10,6	
8	116	160	4	11,0	
9	112	160	6	13,0	
10	104	140	6		

Man sieht in den Versuchen 10 u. 11, dass die ausfliessende Blutmenge nach $BaCl_2$-Injection abnimmt. Diese Abnahme ist nicht sehr bedeutend und deckt sich ganz und gar in der Grösse mit der Blutungsverminderung durch $BaCl_2$ an der Zunge. Es verhalten sich also beide Gefässgebiete

Versuch 11.

Kaninchen, 2200 g. 3 g Urethan intravenös. Wunde der Thoraxmusculatur.

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	95	230	1	11,2	
1	94	230	1	11,2	
2	95	220	2		1,5 ccm 1 proc. $BaCl_2$ in die V. jug.
—30	111	160	2	} 12,5	
3	116	160	2	10,0	
4	114	150	3	10,0	
5	109	150	3	13,3	
6	106	150	4	10,0	
7	106	150	4	10,0	
8	104	130	5	12,9	
9	104	120	5	20,4	
10	99	100	5		

im vorliegenden Falle gleich. Und ebenso wie oben an der Zunge die Verschiedenheit der Bariumwirkung auf die Blutung sich ergeben hat, so sieht man auch an der Thoraxmusculatur dasselbe Verhalten der Blutung nach $BaCl_2$: Die bespülte blutende Muskelfläche lässt weniger Blut ausströmen, die geronnene Wundfläche dagegen fängt wieder zu bluten an.

Die zufällige Beobachtung, dass die Muskelwunde nach $BaCl_2$-Gaben wieder zu bluten anfängt, habe ich noch durch einen darauf gerichteten Versuch bestätigen wollen.

Versuch 12.

Kaninchen, männl., 2500 g. 4,5 g Urethan intravenös. Wunde der Thoraxmusculatur.

Zeit	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Wunde	Bemerkungen
vorher	138	210	7	Seit 1/2 Std. keine Blutung.	
					3 ccm 1 proc. $BaCl_2$ intravenös.
nach 1/2 Min.	133	180	13		
„ 1 „	173	130	41	} Es blutet nicht.	
„ 2 „	170	140	43		
„ 3 „	164	80	40		
vorher	127	140	10	Wunde angefrischt, blutet nicht mehr.	
					4 ccm 1 proc. $BaCl_2$ intravenös.
nach 1/2 Min.	48	—	—		Puls unregelmässig.
„ 1 „	146	220	10	Es bildet sich ein Tropfen an der Schnittfläche, der herabrinnt.	desgl.
„ 2 „	184	210	10		Puls regelmässig bis zum Schluss.
„ 2 1/2 „	140	190	7		
„ 3 „	109	130	5		
„ 3 1/2 „	120	140	10		

Das erste Mal trat an der geronnenen Wundfläche keine Blutung ein, das zweite Mal begann sie wieder zu bluten. Es bestätigt sich also auch hier am Thorax die oben an der Zunge gemachte Beobachtung, dass die Wiederanfachung der Blutung durch Mittel, die sie an der bespülten, also noch blutenden Wunde vermindern, eintreten **kann**, aber nicht **muss**.

Wenn wir nach einer Erklärung dieser — meines Wissens noch nirgends erwähnten — Erscheinung suchen, so liegt wohl der Grund des verschiedenen Verhaltens an der Verengerung der kleinen Gefässe, welche diese Stoffe verursachen und welche die Verschiedenheit des Erfolges bedingt. Bei freiem Ausströmen des Blutes muss die Blutmenge abnehmen, wenn das Kaliber der Gefässe kleiner wird. Hat sich aber in relativ weiten Gefässen ein Gerinnsel gebildet und verengt sich nun die Wand um einen solchen Pfropf, so kann es sich sehr wohl ereignen, dass die zusammenziehende Gefässmusculatur den Pfropf herausdrückt, besonders wenn der gleichzeitig erhöhte Blutdruck nachhilft und ebenfalls das Gerinnsel aus der Wunde herauszuschieben trachtet. Fester sitzende Gerinnsel werden diesen Kräften unter Umständen widerstehen können.

Jedenfalls mahnen diese Beobachtungen in praktischer Hinsicht zu Vorsicht: es ist unzulässig, die Bemühungen zur Stillung einer Blutung mit dem Bestreben gleichzustellen, eine gestillte Blutung nicht neu anzufachen. Die Stillung einer Blutung kann durch Gefässverengerung herbeigeführt werden; hat es aber aufgehört zu bluten, so hat man alles zu vermeiden, was an der Wunde eine Gefässveränderung irgend welcher Art veranlasst.

VII. Blutung im kleinen Kreislaufe.

Die Verhältnisse des kleinen Kreislaufes liegen für das Studium der Durchblutung insofern günstiger, als nicht verschiedene Gefässprovinzen wie im Körperkreislauf in Konkurrenz treten können, sondern die Lungengefässe sich wohl unter dem Einfluss von Pharmacis gleichsinnig verhalten (siehe **Gerhardt** oben S. 9). Dafür weist der kleine Kreislauf jene grosse Abhängigkeit vom grossen auf. Wenn der **von Basch**'sche Quotient der Herzleistung — Druck in der Carotis: Druck im linken Vorhof — für die Beurtheilung der Thätigkeit der linken Kammer von Wichtigkeit ist, so haben die einzelnen Werthe für das Studium der Circulationsverhältnisse der Lunge eine ebensolche Bedeutung (**Strubell**[1]), da sie uns Aufschluss über eine eventuelle Rückstauung geben. Denn wir sahen schon oben, dass der Druck im Venensystem der Lunge in hohem Grade von der Thätigkeit des linken Ventrikels abhängt, während für den Druck im Arteriensystem der Lunge der Zufluss aus den Körpervenen sich wichtig erwies. — Natürlich sind dies alles nur Nebenumstände, aber sie können die Thätigkeit des rechten Ventrikels hin-

1) **Strubell**, Ueber vasomotorische Einflüsse im kleinen Kreislauf. Verhandl. des XX. Congresses f. innere Medicin. 1902. S. 404.



sichtlich des Erfolges der Blutbeförderung wesentlich beeinflussen. Openchowski[1]) hat gezeigt, dass nach Athemsuspension wie bei jeder Steigerung des Blutdruckes im grossen Kreislauf auch der Druck in der Arteria pulmonalis steigt. Diese Steigerung führt Openchowski auf eine Vermehrung des Zuflusses venösen Blutes zum rechten Herzen zurück. Andererseits hat er[2]) beobachtet, dass auch beim Abfall des Aortendruckes z. B. nach Chloralhydrat, Amylnitrit etc. eine Steigerung des Druckes in der Lungenarterie — bedingt durch Rückstauung — resultiren kann.

Wir müssen also erwarten, dass die Durchblutung der Lunge bei Steigerung des Aortendruckes ebenso wie bei Abfall desselben eine Zunahme erfahren kann, wenn auch die Ursache in beiden Fällen eine verschiedene ist.

Eine directe Wirkung von Substanzen auf die Lungengefässe ist mit absoluter Sicherheit noch nicht erwiesen worden. Dagegen hat man zeigen können, dass Stoffe, die im grossen Kreislauf stark wirksam sind, die Gefässweite des kleinen unbeeinflusst lassen, wie später noch genauer zu erwähnen sein wird. Mein Interesse für diese Frage wurde durch die zufällige Beobachtung erzeugt, dass es bei intravenösen Infusionen von Kochsalzlösung und gleichzeitigen Suprareningaben vorkommen kann, dass die Thiere an acutem Lungenödem zu Grunde gehen.

1. Suprarenin.

Die Wirkung des Suprarenins auf den Lungenkreislauf ist von Gerhardt[3]) und Velich[4]) studirt worden. Eine Gefässverengerung in der Lunge konnten sie nicht constatiren. Auch sah Velich die Lunge nach Suprarenin nicht in ähnlicher Weise erblassen wie Gewebe des grossen Kreislaufes. Die beiden Autoren bestimmten den Druck vor den Lungencapillaren, d. h. in der Arteria pulmonalis und gleichzeitig hinter denselben, d. h. im linken Vorhof und konnten auf diese Weise ein Bild von dem Contractionszustand der Lungengefässe erhalten. Gerhardt sah nach Suprarenin sowohl den Pulmonalisdruck als auch den Druck im linken Vorhof anwachsen. Dies könnte entweder auf einer Rückstauung vom linken Vorhof aus beruhen, indem der linke Ventrikel gegen den hohen Aortendruck nicht mehr die ihm zufliessende Blutmenge befördern kann oder auf einem vermehrten Zufluss von Blut aus den Körpervenen. Gerhardt hält das Anwachsen des Druckes im linken Vorhof und der Vena pulmonalis nicht für ausreichend zur Erklärung der relativ erheblichen Steigerung des Pulmonalisdruckes; denn nach seinen sonstigen Erfahrungen z. B. nach theilweiser Mitralverlegung bewirkt eine solch geringe Drucksteigerung im venösen Lungensystem nicht eine so ausgiebige Steigerung des Pulmonalisdruckes. Er schliesst sich daher der Ansicht Velich's an, dass die Verengerung einiger Gefäss-

1) von Openchowski, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1882. Bd. 27.
2) von Openchowski, Zeitschrift f. klinische Medicin. 16.
3) Gerhardt, Archiv f. experim. Path. und Pharm. Bd. 44.
4) Velich, Wien. med. Wochenschr. Jahrg. 48. No. 26. S. 1258. 1898.



gebiete im grossen Kreislauf durch Suprarenin und die dadurch bedingte Blutdrucksteigerung einen vermehrten Zufluss aus den grossen Venen — durch weniger verengte Gefässprovinzen z. B. des Hirnes — veranlasse, sodass dem rechten Ventrikel mehr Blut zur Verfügung stehe. Nach alledem ist also eine Gefässconstriction der Lungengefässe durch Suprarenin ausgeschlossen und wie auch die Variationen des Druckes in der Pulmonalarterie zu Stande kommen — ob durch Rückstauung oder vermehrten Zufluss —, immer wird eine vermehrte Blutung einer Lungenwunde dadurch veranlasst werden. Wenn Tigerstedt[1]) in seiner Uebersicht über den kleinen Kreislauf betont, dass Velich nach kleinen Gaben von Suprarenin eine Steigerung des Aortendruckes von 80 auf 260 mm Hg beobachtete und gleichzeitig jede Erhöhung des Pulmonalisdruckes vermisste, so könnte trotzdem eine vermehrte Blutdurchströmung der Lunge als Folge des gesteigerten venösen Zuflusses zum rechten Herzen bestehen, ohne dass es bei der, wie es scheint, geringen Spannung der Lungengefässe zu einer Druckerhöhung in der Lungenarterie zu kommen brauchte. Freilich bedeutend könnte unter diesen Umständen die Vermehrung des Zuflusses nicht sein.

Die Versuche zeigen, dass nach Suprarenininjection die Lungenwunde stärker blutet.

Versuch 13.

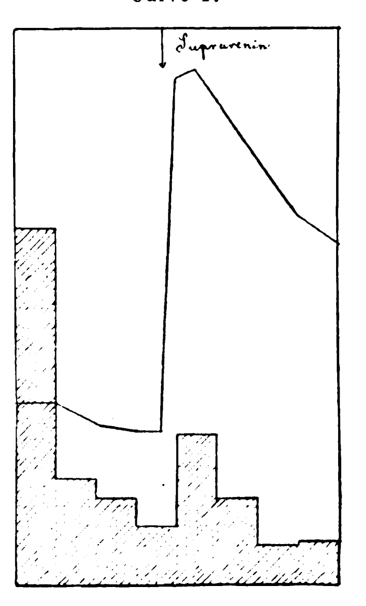
Kaninchen, männl., 1300 g. 4 ccm Paraldehyd subcutan; $^1/_2$ Stunde später Operation, künstliche Athmung. (Hierzu Curve 1).

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	46	190	3	92,2	
1	46	190	3	27,0	
2	40	190	2,5	22,1	
3	39	190	2		
—40	39	190	2	15,0	0,3 ccm Suprarenin (= 0,3 mg)
—50	90	—	—		(1 : 1000) in die Vena jugularis.
4	128	230	0,75		
—30	130	240	0,75	38,6	
5	122	230	0,5	21,9	
6	109	250	0,5	10,0	
7	93	230	0,5	11,5	
8	86	220	0,5		

In diesem Versuch wurde die ausfliessende Blutmenge gleich nach Anlegung der Wunde bestimmt; man sieht einen starken, allmählich geringer werdenden Abfall der Curve des Blutausflusses, wohl durch die oben auseinandergesetzten Gründe veranlasst. Trotzdem tritt die Vermehrung der Blutung nach der Suprarenininjection mit grosser Deutlichkeit hervor. Sie fällt zeitlich mit dem Anstieg des Blutdruckes zusammen.

1) Tigerstedt, Der kleine Kreislauf. Ergebnisse der Physiologie. II. Jahrg. II. Abtheil. 1903. S. 581.

Curve 1.

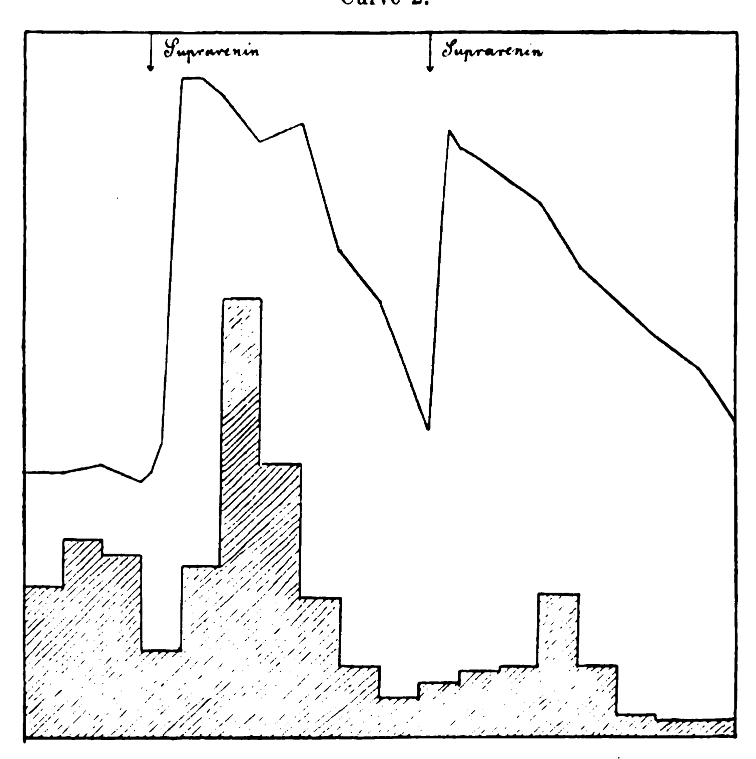


Versuch 14.

Kaninchen, männl., 1700 g. 5 ccm Paraldehyd subcutan. Einschnitt links. (Hierzu Curve 2).

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	68	210	2	39,6	Beginn der Berieselung.
1	68	210	2	51,6	
2	70	210	2	47,9	
3	66	210	2		
—15	68	200	2		0,3 ccm Suprarenin 1 : 1000 (= 0,3 mg) in die Vena jug.
—30	75	200	2	22,1	
—45	131	190	1		
4	168	200	1		
—30	168	200	3	44,0	
5	164	200	3	112,0	
6	152	220	3	70,2	
7	156	200	3	36,3	
8	124	200	2	18,2	
9	111	190	2	10,0	
10	84	190	1		
—15	79	190	1		0,3 ccm Suprarenin 1 : 1000 (= 0,3 mg) in die Vena jug.
—30	121	200	1	14,3	
—45	154	200	1		
11	150	210	1		
—30	147	200	3	17,5	
12	143	210	3	18,4	
13	136	200	3	37,3	
14	120	200	2,5	18,3	
15	111	200	2	5,6	
16	102	190	1	4,9	
17	95	200	1	4,1	
18	80	170	1		

Curve 2.



Auch in diesem Versuch trat nach beiden Suprareningaben eine starke Vermehrung der Lungenblutung ein. (Die erste Normalzahl am Beginn der Berieselung scheint etwas zu klein zu sein.) Auffallend ist, dass diese Vermehrung das zweite Mal erst verspätet sich geltend macht. Dass die zweite Erhebung der Blutmenge geringer ist als die erste, trotz beinahe gleich grosser Blutdrucksteigerung, lässt sich quantitativ nicht verwerthen, da auch die vorhergehenden Normalzahlen der Blutung geringer sind.

Wir haben also im Suprarenin ein Mittel vor uns, dass im grossen Kreislauf die Blutung einer Wunde stark vermindert, dagegen im Lungenkreislauf eine erhebliche Steigerung der Blutung veranlasst, ein praktisch bedeutungsvoller Hinweis.

2. Secale.

Secale macht nach Bradford und Dean[1]) bei Senkung des Aortendruckes eine geringe, aber deutliche Drucksteigerung in der Pulmonalis. Gerhardt[2]) dagegen sah bei Anwendung von Hydrastinin und von

1) Bradford und Dean, The innervation of the pulmonary vessels. Proceedings of the Royal Society. 45. p. 369—377. 1889 und The pulmonary circulation. Journ. of physiol. 16. p. 34--96. 1894; cit. nach Tigerstedt, Der kleine Kreislauf. Erg. der Physiol. II. Jahrg. II. Abth. S. 585. 1903.

2) Gerhardt, Ueber die Einwirkung von Arzneimitteln auf dem kleinen Kreislauf. Verhandl. d. XX. Congr. f. inn. Med. S. 335. 1902.



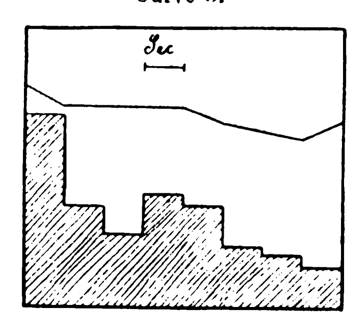
Ergotin (das Extractum secalis cornut. der Pharmakopoe und das Denzel'sche Präparat) keine Blutdrucksteigerung in der Lungenarterie. Im grossen Kreislaufe jedoch beobachteten alle Autoren übereinstimmend eine Senkung des Blutdruckes. Ich habe zur Prüfung des Einflusses von Secale auf die Blutung einer Lungenwunde Secacornin und Extract. secalis cornuti fluidum verwandt und danach gleichfalls Senkung des Aortendruckes gesehen. Dabei trat eine geringe Vermehrung der Blutung einer Lungenwunde ein, die wohl auf verschiedene Ursachen zurückzuführen ist.

Versuch 15.

Kaninchen, männl., 1700 g. 2,6 g Urethan intravenös. Zweiter Versuch an diesem Thier, längere Zeit nach dem ersten. (Hierzu Curve 3).

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	55	160	4	48,8	
1	50	160	4	25,9	
2	50	160	4	18,4	
3	50	150	4	28,0	
4	50	110	7	25,2	2,0 ccm Secacornin in die Vena jug.
5	46	140	5	15,7	
6	44	150	4	13,3	
7	42	140	4	10,0	
8	46	140	4		

Curve 3.



In diesem Versuch trat gleichzeitig mit der Vermehrung der Blutung der Wunde eine Verlangsamung und Vergrösserung der Pulse auf. Diese Vagusreizung beeinflusst aber die Blutung ihrerseits, und zwar ist die Wirkung der beiden erwähnten Factoren entgegengesetzt.

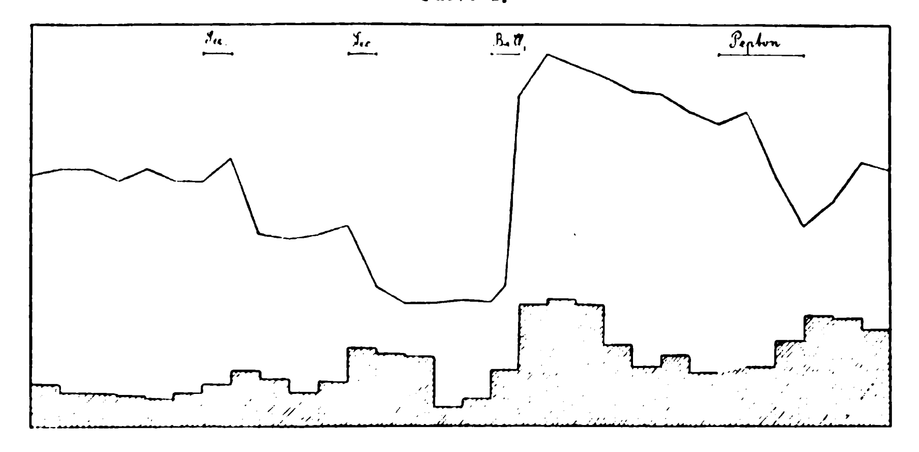
Man kann also aus der Aenderung der Blutung während der Vaguspulse nichts schliessen, da man nicht weiss, ob für die Blutung die Verlangsamung — in hemmendem Sinne — oder die Vergrösserung der Pulse — begünstigend — maassgebender ist. Ich werde später noch ausführlich auf die Veränderungen der Blutung unter der Vaguswirkung zu sprechen kommen. Man könnte auch bei dem Sinken des Aortendruckes an eine Rückstauung denken, wenn man annimmt, dass das Herz erlahmt. Aber die Senkung des Carotisdruckes wird erst deutlich, als die Blutmenge, die der Wunde entströmt, schon wieder abnimmt.

Versuch 16.

Kaninchen, männl., 1700 g. 2,6 g Urethan intravenös. Erster Versuch an diesem Thier. (Hierzu Curve 4.)

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	88	200	$1^1/_2$	15,7	
1	90	200	$1^1/_2$	12,2	
2	90	200	$1^1/_2$	12,5	
3	86	210	$1^1/_2$	11,7	
4	90	200	$1^1/_2$	10,0	
5	86	200	$1^1/_2$	12,8	
6	86	200	$1^1/_2$	15,1	
7	94	170	2	20,7	1,5 ccm Secacornin in die Vena jug.
8	68	180	3	17,3	(Ab und zu Vaguspulse.)
9	66	170	3	12,6	
10	68	180	3	16,4	
11	71	180	3	28,3	
12	50	150	6	26,3	1,5 ccm Secacornin in die Vena jug.
13	44	150	4	25,4	
14	44	160	4	7,7	
15	45	160	4	10,0	
16	44	160	3		
—30	50	—	—	20,5	2 ccm 1 proc. $BaCl_2$ in die Vena jug.
17	115	120	4	43,4	
18	130	120	4	45,7	
19	126	120	3	43,6	
20	122	130	2	29,0	
21	117	160	2	22,1	
22	116	160	2	25,9	
23	110	150	2	19,7	
24	106	150	$1^1/_2$	?	
25	110	170	$1^1/_2$	21,2	20 ccm 10 proc. Pepton in die V. jug.
26	88	150	2	30,6	
27	70	140	2	39,9	
28	79	150	2	38,8	
29	92	150	2	34,2	
30	90	150	2		

Curve 4.



Auch hier treten gleichzeitig mit der Vermehrung der Blutung nach Secacornin Vaguspulse auf und es kommt zu einer Senkung des Blut-

druckes im grossen Kreislaufe. Wenn auch nun durchaus nicht immer durch Vaguspulse eine Vermehrung der Blutung einer Lungenwunde hervorgerufen wird, so lässt sich andererseits ein solcher Einfluss auch nicht gänzlich ausschliessen. Immerhin ist die Verminderung der Pulszahl nicht sehr ausgesprochen, während die Vergrösserung der Pulse deutlich bemerkbar ist, mit anderen Worten, das blutungbegünstigende Moment scheint stärker hervorzutreten als das hemmende. In einem Versuch, in welchem die Blutung einer Wunde der Zunge verfolgt wurde (Versuch No. 40, S. 61) haben sich grosse Pulse ohne gleichzeitige Frequenzänderung gezeigt: Hier ist die Blutung gestiegen. Es liegt also nahe, auch beim Auftreten solcher Erscheinungen von Seiten des Pulses nach Secacornininjection die Vermehrung der Blutung den grossen Pulsen zuzuschreiben. Sonst könnte man ja auch an Rückstauung denken, da der Blutdruck in der Carotis sinkt. Jedoch ist bei diesen Versuchen mit Secacornin ein Parallelgehen der Blutdrucksenkung mit der Blutung nicht zu beobachten. Wenn der Blutdruck seinen tiefsten Stand erreicht hat, so lässt die Blutung wieder nach. Man kann also mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auf die grossen Pulse als den Grund der Vermehrung der Blutung recurriren. Dies wird noch wahrscheinlicher, wenn

Versuch 17.

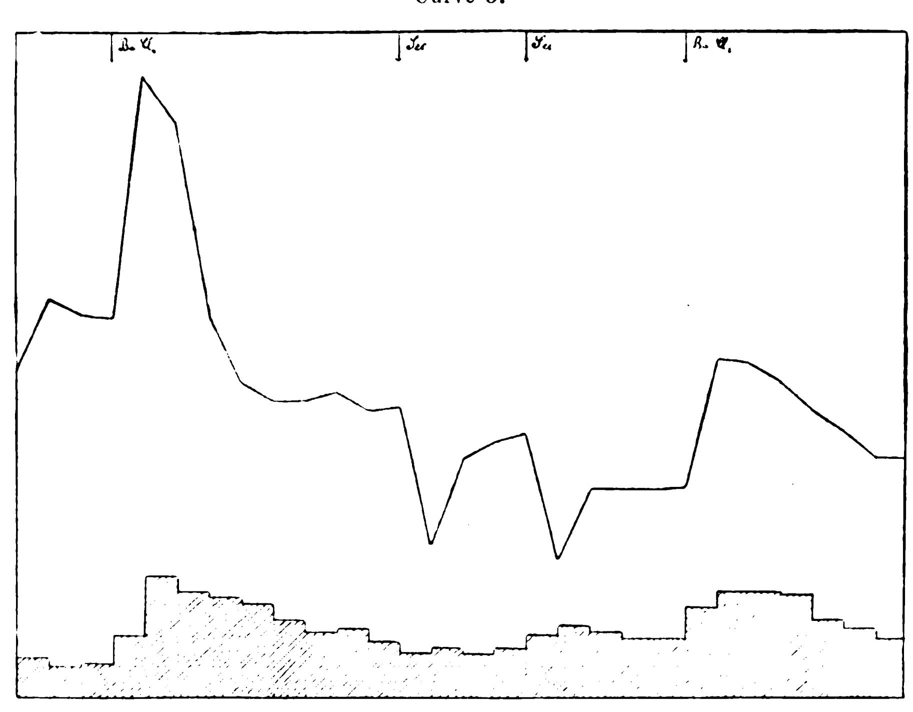
Kaninchen, männl., 1650 g. 3,0 g Urethan intravenös. (Hierzu Curve 5).

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	103	140	4	13,6	Anfangs Traube-Hering'sche Wellen.
1	126	130	4	10,0	
2	121	130	4	11,0	
3	120	140	4	} 20,3	2 ccm 1 proc. $BaCl_2$ in die Vena jug.
3½	160	—	—		
4	196	200	4	39,7	
5	182	170	6	34,0	
6	122	130	4	32,0	
7	100	120	4	30,6	
8	94	120	3	25,4	
9	94	120	3	21,5	
10	97	120	3	22,0	
11	91	130	3	18,1	
12	92	120	3	14,0	1 ccm Extr. secalis fluid. in die V. jug.
13	49	130	3	16,5	
14	76	140	2	14,7	
15	81	130	1½	15,1	
16	84	140	1½	20,3	2 ccm Extr. secalis fluid. in die V. jug.
17	44	130	3	23,5	
18	66	140	2½	21,6	
19	66	140	3	19,6	
20	66	150	3	19,8	
21	67	150	3	29,8	2 ccm 1 proc. $BaCl_2$ in die Vena jug.
22	107	150	3	34,0	
23	106	140	3	34,2	
24	100	140	3	33,8	
25	91	150	3	25,5	
26	85	150	2½	22,5	
27	76	140	2½	19,0	
28	76	140	2½		

wir den nächsten Versuch betrachten, in welchem ich Extractum sec. corn. fluid. intravenös gab.



Curve 5.



Hier senkt sich auf die beiden Injectionen von Secale hin der Blutdruck in annähernd gleicher Weise. Und, was für die Deutung wichtig ist, es findet beide Male keine Verminderung der Pulszahl statt. Die Grösse der Pulsausschläge jedoch verhielt sich verschieden. Das erste Mal blieb sie unverändert oder nahm eher ab, das zweite Mal nahm sie zu. Und nur nach der zweiten Gabe trat eine Vermehrung der Blutung ein. Man kann also wohl mit einer gewissen Berechtigung schliessen, dass die Vergrösserung der Pulse nach der intravenösen Injection der Secalepräparate der Grund für die — übrigens geringe — Vermehrung der Blutung einer Lungenwunde ist. Immerhin ist eine Rückstauung nicht absolut ausgeschlossen. Jedenfalls ist Secale nicht befähigt eine Lungenblutung zu stillen. Diese Feststellungen decken sich vollkommen mit denen der früheren Untersucher. Gerhardt sah keine Beeinflussung des Pulmonalisdruckes und Bancroft und Dean eine nur sehr geringe Steigerung, d. h. ein blutdruckbeförderndes Moment. Danach scheint Secale einen irgendwie erheblichen Einfluss auf die Lungenblutung nicht zu entfalten.

3. Chlorbarium (und Pepton).

Aehnlich wie Suprarenin führt Chlorbarium eine Verengerung der Gefässe herbei, welche den Blutdruck im grossen Kreislauf stark in die Höhe treibt. Gerhardt[1]) hat, um ein „reines Vasomotorenmittel" zu

1) Gerhardt, Verhandl. d. XX. Congresses f. innere Medicin. 1902. S. 335.

prüfen, Chlorbarium untersucht und auch nach Anwendung dieses Stoffes den Druck in der Carotis, der Arteria pulmonalis, der Vena pulmonalis und der Vena jugularis gemessen. Während er in drei Versuchen keine Erhöhung des Pulmonalisdruckes fand, obwohl der Carotisdruck gleichzeitig um 40—50 mm anstieg, sah er in einem vierten Versuch den Druck in der Arteria pulmonalis um 3 mm steigen und gleichzeitig den Druck in der Vena pulmonalis um 1 cm Wasser fallen; dabei stieg der Carotisdruck inzwischen von 79 auf 200 mm. Gerhardt schliesst daraus auf eine geringe Verengerung der Lungengefässe. Constant ist also zunächst diese Verengerung nicht. Aber sie könnte auch durch eine gleichzeitige Steigerung der Herzthätigkeit (hier des rechten und linken Ventrikels) vorgetäuscht werden. Es könnte dabei der rechte Ventrikel mehr Blut in den kleinen Kreislauf werfen und der linke Ventrikel mehr Blut aus den Lungenvenen schöpfen; auf diese Weise kämen ebenfalls die beobachteten Druckschwankungen zu stande. Eine solche Erhöhung der Herzthätigkeit durch den gesteigerten Aortendruck anzunehmen, liegt nach den Erfahrungen am isolirten Herzen nicht so fern; denn wir wissen, dass Erhöhung des Druckes der Durchspülungsflüssigkeit die Leistung des Herzens steigert[1]). Und Chlorbarium vergrössert ja den Druck im Aortensystem ausserordentlich und daher auch in den Coronararterien. Dass bei der geringen Spannung der Lungengefässe sich eine solche Zunahme der Herzkraft durch Anwachsen des Druckes in der Arteria pulmonalis documentiren kann, liegt wohl daran, dass Gerhardt eine sehr empfindliche Methode zum Nachweis einer Vergrösserung der Arbeit des rechten Ventrikels anwandte, indem er einen grossen Theil der Strombahn der Lunge durch Unterbinden ausschaltete. Er ging dabei von der Ansicht aus, dass sich unter diesen Umständen eine Wirkung der Digitalispräparate auf das rechte Herz im Sinne einer Steigerung der Leistung als Erhöhung des Druckes in der Pulmonalarterie zeigen müsste, eine Druckerhöhung, welche unter normalen Verhältnissen bei der fehlenden Wirkung der Digitaliskörper auf die Lungengefässe und bei deren Nachgiebigkeit ausblieb. Die Richtigkeit dieser Vermuthung wurde durch den Ausfall seiner Versuche bestätigt.

Ich habe nun immer nach der Injection von Chlorbarium eine Zunahme der Blutung der Lungenwunde gesehen. Dabei kam es immer zu einem erheblichen Anstieg des Carotisdruckes. In Versuch 17 trat gleichzeitig mit dem Erheben des Blutdruckes eine Zunahme der Pulszahl auf, sodass man also auch auf diese Verhältnisse als Ursache der Blutungsvermehrung zurückgreifen könnte. Aber nach der zweiten Gabe von Chlorbarium in demselben Versuch bemerkt man nur eine Blutdrucksteigerung ohne Veränderung des Pulsbildes, es handelt sich also um ein zufälliges Zusammentreffen im ersten Falle, die Blutungszunahme ist nicht durch die Aenderung der Pulse bedingt, sie tritt auch ohne diese im zweiten Fall ein. In dem vorhergehenden Versuch 16 macht sich ebenfalls eine starke Vermehrung des Ausflusses geltend, trotzdem die Pulszahl abnahm. Es vermehrt also Chlorbarium die Blutung einer

1) Siehe auch Böhm, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1875. Bd. 3. S. 216.



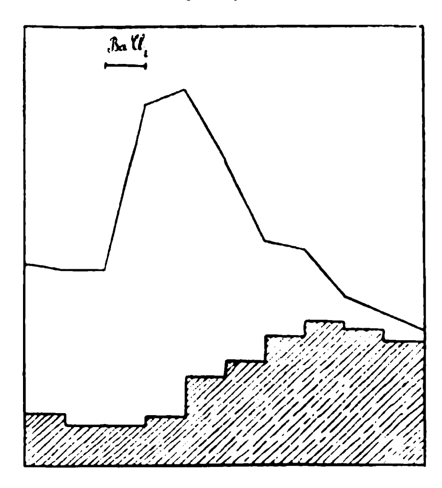
Lungenwunde, ohne dass die Aenderung der Pulse dabei eine Rolle spielt. — Dabei zeigte sich, dass auf der Höhe der Blutdruckerhebung die Muskelwunde an der Aussenseite des Thorax wieder zu bluten begann, nachdem vorher längere Zeit keinerlei Blut mehr aus der Wundfläche hervortrat. Eine solche Wiederanfachung der Muskelblutung habe ich in diesen Versuchen nach Chlorbarium regelmässig gesehen. Es ist klar, dass dies leicht zu Fehlern Anlass geben kann, indem Blut aus dem grossen Kreislauf in die Spülflüssigkeit der Lungenwunde hineingeräth. Trotzdem ich natürlich besonderes Augenmerk auf diese Fehlerquelle richtete, ist es in einem Versuch vorgekommen, dass an der inneren Thoraxwand etwas Blut herabrann; den Versuch habe ich ausgelassen. In dem folgenden Experiment war durch Befestigen von Watte durch eine Reihe Péan-Klammern ein Wall gegen das Eindringen von Blut von aussen gebildet worden. Aber ich glaube auch in den vorher mitgetheilten Versuchen eine Täuschung mit Sicherheit ausschliessen zu können.

Versuch 18.

Dasselbe Thier von Versuch 17. 10 Minuten später. (Hierzu Curve 6.)

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	50	130	2	13,3	
1	49	110	2	10,0	
2	49	110	2	10,0	2 ccm 1 proc. $BaCl_2$ in die Vena jug.
3	90	130	1½	12,7	
4	94	140	1½	22,9	
5	76	120	1½	26,3	
6	56	120	1½	32,9	
7	54	110	1½	36,2	
8	42	70	2	34,5	
9	38	70	3	31,7	
10	34	70	3		

Curve 6.



Auch hier nahm gleichzeitig mit der Blutdruckerhebung die ausfliessende Blutmenge zu. Den letzten Zahlen dieses Versuches ist insofern eine Bedeutung nicht beizulegen, als das Herz offenbar erlahmte und so eine Rückstauung eintrat. Das Erlahmen der Herzkraft schliesse ich aus dem Sinken des Blutdruckes und der gleichzeitigen Abnahme der Pulszahl. Für die Anfangswerthe und die übrigen Versuche kommt aber eine Rückstauung nach Chlorbarium als Ursache der Blutungszunahme der Lunge nicht in Frage, ich möchte bei der Aehnlichkeit der Wirkung des Chlorbariums und des Suprarenins auch hier den Grund für die Vergrösserung der Blutung in einem gesteigerten Zufluss aus den Körpervenen, besonders denen des Hirnes (Pick), sehen. Dafür sprechen auch die oben citirten Versuche Gerhardt's. Sollte dabei wirklich eine Gefässverengerung vorhanden sein, so ist sie — nach der Durchblutung beurtheilt — jedenfalls durch blutungsbegünstigende Momente übercompensirt worden.

Man hat also im Chlorbarium (wie im Suprarenin) einen Stoff vor sich, der an der Zunge, also im grossen Kreislauf die Blutung vermindert, in der Lunge die Blutung vermehrt.

Im Versuch 16 injicirte ich dem Kaninchen zum Schluss eine 10proc. Peptonlösung in die Vene, worauf die bekannte Blutdrucksenkung im grossen Kreislaufe eintrat. Es hat nämlich, wie Tigerstedt[1]) berichtet, Nolf[2]) gleichzeitig damit eine Drucksteigerung in der Lungenarterie und einen Druckabfall im linken Vorhof beobachtet. Da mir die Arbeiten Nolf's nicht im Original zugänglich sind, so kann ich mir ein Urtheil darüber nicht erlauben. In meinem hier angeführten Versuch begann die Lungenwunde nach der Peptoninjection deutlich stärker zu bluten, was wohl auf Rückstauung beruht. Man vermisst also die erwähnte Gefässconstriction. Es wäre ja durchaus möglich, dass der Hund, an dem wohl Nolf seine Experimente anstellte, auf Pepton auch in dieser Hinsicht anders reagirt als das Kaninchen, welches ich zu den Versuchen benutzte. Bei dem negativen Ausfall dieses Versuches und der geringen praktischen Bedeutung der Frage habe ich von weiteren Untersuchungen abgesehen.

4. Hydrastinin.

Die Wirkung dieses Stoffes auf die Lungengefässe hat Gerhardt[3]) untersucht und keine Drucksteigerung in der Pulmonalarterie constatiren können. Allerdings betont der Autor, dass auch im grossen Kreislaufe

1) Tigerstedt, Der kleine Kreislauf. Ergeb. d. Physiol. II. Jahrgang. III. Abth. S. 581. 1903.

2) Nolf, Action des injections intraveineuses de propeptone sur la pression dans l'artère et la veine pulmonaires. Mém. cour. et autres Mém. publ. par l'Académie des Sciences de Belgique. 1903. 63. p. 1—34. — Respiration périodique et courbes vaso-motrices chez le chien propeptoné. Bull. de l'Académie des Sciences de Belgique. 1902. p. 975—978.

3) Gerhardt, Verhandl. des XX. Congresses für innere Medicin. Wiesbaden. 1902. S. 335.



keine nennenswerthe Drucksteigerung durch Hydrastinin hervorgerufen wurde. Ich habe in meinen Versuchen am Kaninchen stets eine Hebung des Blutdruckes in der Carotis eintreten sehen, die freilich nicht immer sehr ausgiebig war. Die Ausflussgeschwindigkeit des Blutes aus den Venen hat Pick[1]) nach Hydrastinin verlangsamt gefunden, sodass also eine Steigerung des venösen Zuflusses zur Lunge nicht zu erwarten ist.

Versuch 19.

Kaninchen, weibl., 1600 g. 2 g Urethan intravenös. Die Lunge blutet. (Hierzu Curve 7.)

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	86	210	2	16,1	
1	83	220	2	21,7	
2	78	220	2	27,6	
3	80	220	2	18,6	
4	76	220	1½	21,5	
5	78	230	1½	16,1	
6	78	250	1½		
—15	86	240	1½		
—30	91	210	1½	12,2	2 ccm 1 proc. Hydrastinin. hydrochlor. in die Vena jugularis.
—45	91	210	1½		
7	92	210	1½	10,0	
8	94	220	1½	13,9	
9	91	210	2	12,9	
10	90	200	2	14,0	
11	85	210	2		
—15	94	200	2		
—30	93	200	2	17,2	3 ccm 1 proc. Hydrastinin.hydrochlor.
—45	98	200	2		
12	98	200	2	12,8	
13	96	200	2	17,6	
14	97	190	2	16,0	
15	96	190	2	16,7	
16	96	200	2		
—15	92	210	2		
—30	90	200	2	23,0	3 ccm 1 proc. Hydrastinin. hydrochlor. in die Vena jugularis.
—45	98	200	2		
17	100	180	2	14,3	
18	99	200	2	17,8	
19	102	210	2	15,8	
20	98	200	2		Der Blutdruck steigt bis 117.

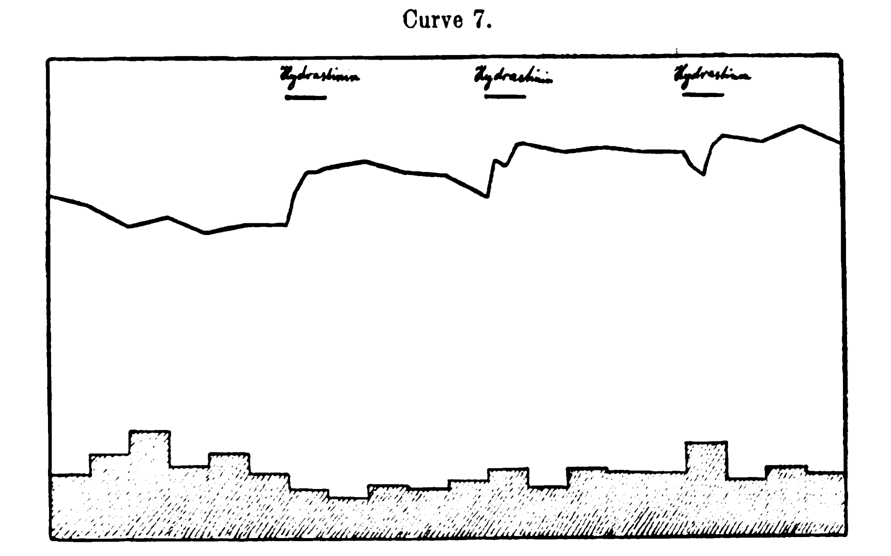
In dem Versuch 19 trat jedesmal nach der Hydrastiningabe eine Erhöhung des Blutdruckes ein. Dabei blieb während des ganzen Versuches die aus der Lunge fliessende Blutmenge gleich.

Im Versuch 20 sank dauernd die Blutung ab und zwar unbeeinflusst durch die Gabe von 0,02 g Hydrastinin erst schnell, dann allmählich immer langsamer, wie es häufig der Fall ist. Die Blutdrucksteigerung war dabei eine geringe. — In dem folgenden Versuch 21 bemerkte ich wie früher nach der Injection von Chlorbarium, dass plötzlich nach der ersten Injection von Hydrastinin Blut an der inneren Brustwand herabrann.

1) Pick, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1899. Bd. 42. S. 399.



Curve 7.



Versuch 20.

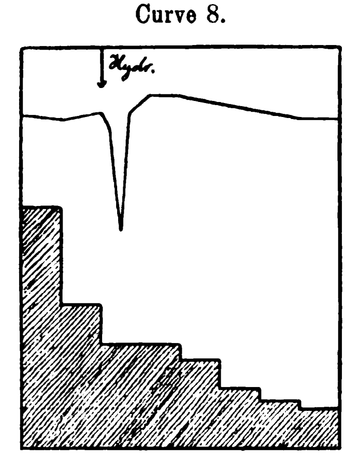
Kaninchen, weibl., 1300 g. 4 g Urethan intravenös. Die Lunge blutet. (Hierzu Curve 8.)

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	83	240	$1^1/_2$	60,7	
1	82	240	$1^1/_2$	36,0	
2	84	240	$1^1/_2$		0,02 Hydrastinin. hydrochlor. in die Vena jugularis.
—15	80	230	$1^1/_2$		
—30	54	230	2	26,3	
—45	84	220	$1^1/_2$		
3	86	210	$1^1/_2$		
—15	88	230	$1^1/_2$		
—30	88	230	$1^1/_2$	26,3	
—45	88	220	$1^1/_2$		
4	88	220	$1^1/_2$	22,1	
5	86	220	$1^1/_2$	15,2	
6	84	210	$1^1/_2$	12,6	
7	82	220	$1^1/_2$	10,0	
8	82	210	$1^1/_2$		

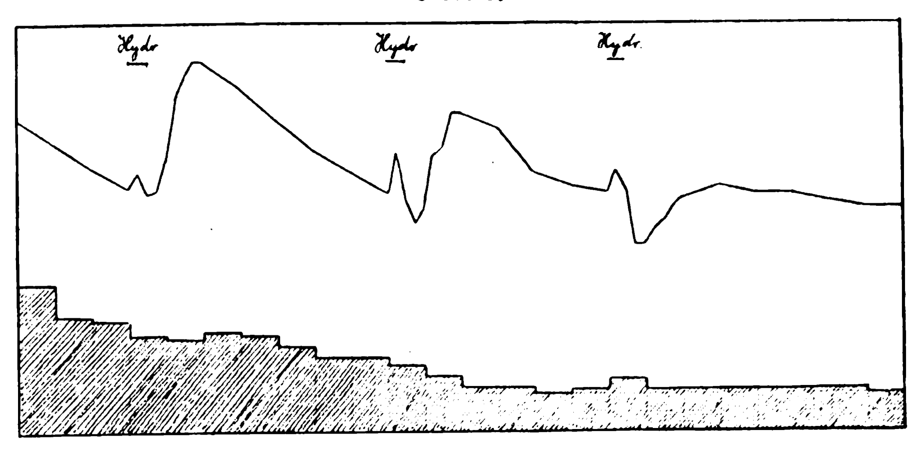
Und zwar hatte die Schnittfläche, die durch Loslösen des Zwerchfells von der Brustwand entstanden war, wieder zu bluten angefangen. Ich unterband daher den Zwerchfellrest parthienweise und deckte den Theil mit Watte ab, die ich durch Péan'sche Klemmen fixirte. Auf diese Weise kam mit Sicherheit nur Blut aus der Lungenwunde in die Spülflüssigkeit. Man bemerkt aber auf der Curve noch das Abklingen der Wirkung von der ersten Hydrastiningabe; der stark erhöhte Blutdruck sinkt wieder zur Norm ab, ehe die neue Hydrastinininjection ihn wieder stark steigen lässt.



Curve 8.



Curve 9.



Eine Beeinflussung der Blutung durch die wiederholten Gaben von Hydrastinin hat sich auch in dem Versuch 21 nicht gezeigt. Man geht also wohl nicht fehl, wenn man annimmt, dass Hydrastinin die Blutdurchströmung der Lunge unbeeinflusst lässt.

5. Digitalis.

Der kleine Kreislauf ist unter dem Einfluss der Digitaliskörper relativ häufig Gegenstand des Studiums geworden. [Siehe v. Openchowski, Zeitschr. f. klin. Medicin. 16. 201. 1899 und die Zusammenfassung von Tigerstedt (l. c.)]. Man hat dabei eine Wirkung der Digitaliskörper auf die Lungengefässe vermisst. In einzelnen Fällen ist trotz Blutdrucksteigerung im grossen Kreislaufe eine solche in der Pulmonalis nicht eingetreten. Auch hat man, besonders nach grossen Gaben, ein geringfügiges Anwachsen des Druckes in der Pulmonalarterie gesehen, wie dies ja meistens bei einer Steigerung des Aortendruckes eintritt. Man hat dabei an einen vermehrten Zufluss von Blut aus den Körpervenen gedacht. Erst Gerhardt[1]) hat zeigen können, dass that-

1) Gerhardt, Verhandl. d. XX. Congresses f. innere Medicin. 1902.



Versuch 21.

Kaninchen, 1350 g. 2 g Urethan intravenös. Die Lunge blutet. (Hierzu Curve 9.)

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	84	170	5	40,3	
1	78	170	5	31,5	
2	71	160	4	30,3	
3	66	160	4		2 ccm 1 proc. Hydrastinin. hydrochlor. in die Vena jugularis.
—15	70	140	8		
—30	64	150	5	26,2	
—45	65	160	5		
4	75	160	5		
—15	90	160	3		
—30	96	170	3	25,5	
—45	100	170	3		
5	100	170	3	27,5	
6	93	160	3	26,5	
7	84	150	4	23,4	
8	76	160	4	20,1	
9	70	160	4	20,6	
10	66	150	4		2 ccm 1 proc. Hydrastinin. hydrochlor. in die Vena jugularis.
—15	75	110	8		
—30	62	140	6	18,4	
—45	56	140	5		
11	60	140	5		
—15	74	130	4		
—30	76	140	3	15,7	
—45	86	150	3		
12	86	140	3	12,4	
13	82	140	3	12,3	
14	70	140	4	10,8	
15	66	130	4	11,7	
16	64	130	4		3 ccm 1 proc. Hydrastinin. hydrochlor. in die Vena jugularis.
—15	70	110	6		
—30	64	120	5	14,8	
—45	50	130	5		
17	50	120	5		
—15	54	120	6		
—30	56	110	5	11,7	
—45	60	110	5		
18	62	120	5	11,7	
19	66	120	4	11,8	
20	64	120	4	11,7	
21	64	120	4	11,1	
22	62	120	4	11,0	
23	60	120	4	10,0	
24	60	110	5		Athmung abgestellt, Blutdruck steigt bis 80.

sächlich ein Einfluss der Digitaliskörper auf den kleinen Kreislauf existirt: sie vermehren die Arbeit des rechten Ventrikels. Er engte die Strombahn in der Lunge stark ein, sodass die Ausschläge an dem in einen Ast der Arteria pulmonalis eingebundenen Manometer grösser wurden. Dabei fand nach Digitalis eine Drucksteigerung mässigen Grades in diesem Manometer statt. Bei meiner Versuchsanordnung ist also eine Veränderung der Blutung nur in ganz geringem Grade, wenn überhaupt zu erwarten. In der That hat sich ein Einfluss der Digitalis auf die Blutung nicht gezeigt.

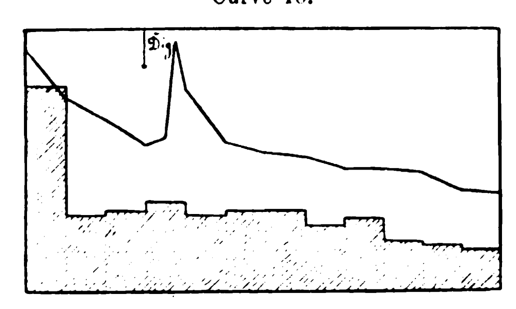


Versuch 22.

Kaninchen, männl., 1350 g. 4 ccm Paraldehyd subcutan: ½ Stunde später Operation, künstliche Athmung. (Hierzu Curve 10.)

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöke maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	60	170	1	51,8	
1	48	160	0,5	19,6	
2	43	170	0,5	20,9	
3	36	170	0,5		0,5 ccm Digalen in die Vena jug.
—30	38	170	0,5	22,9	
—50	62	180	1,0		
4	50	180	0,75	18,9	
5	37	180	0,5	20,0	
6	34	180	0,5	19,7	
7	33	170	0,5	16,4	
8	30	160	0,5	18,8	
9	30	160	0,5	12,1	
10	29	150	0,5	11,7	
11	25	140	0,5	10,0	
12	24	170	0,25		

Curve 10.



Versuch 23.

Kaninchen, 1750 g. 4 ccm Urethan, künstliche Athmung. 0,007 Atropin. Rechter Unterlappen. Vagusreiz (10 cm R.-A.) erfolglos.

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	34	170	0,5	10,0	
1	34	170	0,5	10,0	
2	33	160	0,5	10,0	1,0 ccm Digalen in die Vena jug.
3	32	170	0,5	11,5	
4	32	170	0,5	10,0	
5	36	180	0,5		Aussetzen der künstlichen Athmung. Blutdruck steigt bis 86.

Man sieht aus dem ersten Versuch Nr. 22, dass trotz der Erhöhung des Blutdruckes im grossen Kreislauf einer Beeinflussung der Blutung der Lungenwunde nicht eintrat. Bei dem zweiten Thier, welches ich vorher atropinisirt hatte, ist gleichfalls eine Aenderung des Blutausflusses nicht zu bemerken. Ein dritter Versuch mit Digalen (ohne Atropin) verlief ebenfalls negativ inbezug auf eine Aenderung der Blutung. Das-

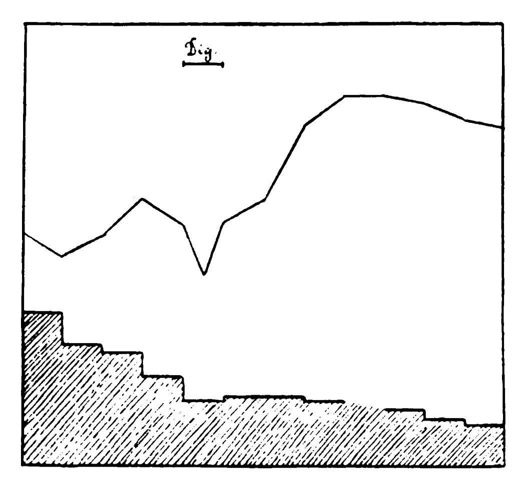
selbe Resultat zeigt der folgende Versuch, in welchem ich ein 10procentiges Infus von Digitalisblättern injicirte. Nach kurzer Senkung des Blutdruckes während der Injection erhob sich derselbe auf das $1^1/_2$fache längere Zeit hindurch. Die Blutung nahm während der Normalzeit allmählich ab, diese Abnahme setzt sich bei der Senkung des Blutdruckes fort, dann fand wie in Normalversuchen ein ganz langsames weiteres Absinken der Blutung statt. Man kann also wohl annehmen, dass durch Digitalis der Zustrom von Blut zum rechten Herzen nicht in erheblicher Weise vermehrt wird, wenigstens nicht der Gesammtzufluss.

Versuch 24.

Kaninchen, weibl., 1800 g. 2 g Urethan intravenös. Die Lunge blutet. (Hierzu Curve 11.)

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	58	200	3	38,5	
1	52	200	3	30,8	
2	57	190	3	28,4	
3	66	200	3	23,1	
4	60	200	3		8 ccm 10proc. Inf. fol. Digitalis in die Vena jugularis.
4,30	47	190	4	16,5	
5	60	190	4	17,4	
6	66	190	4	17,4	
7	84	190	4	16,6	
8	92	190	4	?	
9	92	170	4	14,2	
10	90	170	4	11,2	
11	86	160	4	10,0	
12	84	160	4		

Curve 11.



Dass damit jeder Einfluss der Digitalis auf eine Lungenblutung ausgeschlossen erscheint, möchte ich nicht ohne Weiteres folgern; soviel scheint sicher, dass die Lungengefässe direct nicht durch diese Stoffe in nennenswerther Weise verändert werden. Auch wird die directe Herzwirkung bei therapeutischen Dosen kaum ins Gewicht fallen. Aber es

ist eine indirecte Beeinflussung einer Lungenblutung denkbar; wohl hauptsächlich nur dann, wenn es sich nicht um annähernd normale Circulationsbedingungen, sondern um pathologische handelt. Durch Verbesserung der darniederliegenden Circulation wird im allgemeinen die Blutdurchströmung der Lunge zunehmen, andererseits kann dadurch eine Stauung in der Lunge zum Schwinden kommen. Man wird wohl je nach den Gründen des Darniederliegens der Blutbewegung einen verschiedenen Einfluss der Digitaliskörper auf die Lungenblutung zu erwarten haben, freilich nur einen indirecten und auch den nur, wie gesagt, bei pathologisch veränderter Circulation.

6. Vagusreizung (und Erstickung).

Im Anschluss an die vorhergehenden Versuche habe ich die Aenderung des Blutausflusses unter der Vaguswirkung studirt, hauptsächlich zur Controlle derjenigen Experimente, bei denen nach Einspritzung von Substanzen eine Vaguswirkung auftrat. Ob die Blutdurchströmung der Lunge durch Vagusreizung beeinflusst wird, wenn man von der Herzwirkung des Vagus absieht, ist vielleicht zweifelhaft, jedenfalls erscheint eine directe Gefässwirkung des Vagus den Lungengefässen gegenüber unwahrscheinlich. Immerhin ist es ja denkbar, dass auf dem Umwege der anderen unter Nerveneinfluss stehenden musculösen Apparate des Lungengewebes, d. h. der Bronchialwand, auch die Blutdurchströmung der Lunge beeinflusst wird. Daher reizte ich erst den Vagus einer Seite, während ich die Blutung auf derselben Seite verfolgte, sodann den gleichen Vagus, während ich die Blutung auf der anderen Lungenseite bestimmte. Die Resultate waren verschieden und lassen einen Schluss nach irgend einer Richtung kaum zu. Einmal habe ich gesehen, dass die Vagusreizung gar keinen Einfluss auf die Blutung ausübt, trotzdem sich die Höhe und Zahl der Pulse änderte. Denn konnte ich eine Steigerung oder auch einen Abfall des Blutausflusses constatiren, ohne dass die Gründe dafür durchsichtig waren. Endlich trat manchmal ganz verspätet eine Zunahme der Blutung ein, wofür sich gleichfalls eine Ursache im Kreislauf nicht finden liess.

Versuch 25.
Kaninchen, männl., 2000 g. 6 g Paraldehyd.

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	100	200	4	47,7	Linker Unterlappen blutet.
1	98	200	4		
—15	86	110	20	31,3	Linker Vagus, central durchtrennt, peripher gereizt; 11,5 cm R.-A.
—30	74	50	23		
—45	82	110	12		
2	90	170	4	27,9	
3	88	190	4	26,6	
4	88	190	4		
—15	70	60	18	30,9	Linker Vagus, central durchtrennt, peripher gereizt; 11,5 cm R.-A.
—30	70	60	20		
—45	64	60	17		
5	74	170	4		



Versuch 26.

Kaninchen, männl., 2150 g. 4 g Urethan intravenös.

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
	106	210	1½		Spontane Athmung.
	104	230	1½		Künstliche Athmung.
	94	210	2		Thorax eröffnet.
	94	200	2		Resection des Sternums.
0	94	200	2	51,6	Linker Unterlappen blutet.
1	96	190	2	30,9	
2	92	180	2		
—15	78	50	12		
—30	86	110	4	20,1	Linker Vagus, central durchtrennt, peripher gereizt; 15 cm R.-A.
—45	96	170	4		
3	96	190	3	11,8	
4	92	190	3	25,0	
5	96	180	3		
—15	90	180	3		
—30	90	190	3	17,8	Linker Vagus, central durchtrennt, peripher gereizt; 20 cm R.-A.
—45	92	190	3		
6	94	180	2½	16,7	
7	90	190	2	15,7	
8	96	180	2		
—15	87	190	2½		
—30	94	190	2	14,6	Linker Vagus, central durchtrennt, peripher gereizt; 20 cm R.-A.
—45	96	190	2		
9	97	180	2	21,0	
10	94	180	2	10,0	
11	95	180	2		
—15	64	70	7		
—30	79	110	5	10,0	Linker Vagus, central durchtrennt, peripher gereizt; 13 cm R.-A.
—45	92	130	3		
12	89	190	2	10,5	
13	94	180	2	23,0	
14	94	180	2		
0	91	170	2	20,2	Blutung rechts.
1	90	180	2	18,1	
2	90	180	2		
—15	91	170	2		
—30	89	180	2	11,5	Linker Vagus, central durchtrennt, peripher gereizt; 20 cm R.-A.
—45	84	170	2		
3	86	180	2	11,0	
4	87	170	2	11,7	
5	88	150	2		
—15	34	60	11		
—30	55	60	9	15,5	Linker Vagus, central durchtrennt, peripher gereizt; 13 cm R.-A.
—45	70	70	8		
6	78	160	2	12,6	
7	84	170	2	12,2	
8	86	160	2		
—15	55	80	6		
—30	54	80	5	18,6	Linker Vagus, central durchtrennt, peripher gereizt; 13 cm R.-A.
—45	45	80	5		
9	60	150	2	13,6	
10	76	160	2	12,0	
11	74	160	2		
—15	74	160	2		
—30	72	160	2	10,8	Linker Vagus, central durchtrennt, peripher gereizt; 20 cm R.-A.
—45	72	160	2		
12	76	160	2	11,0	
13	70	150	2	10,0	
14	56	160	2		



Versuch 27.

Kaninchen, 1500 g. 3 g Urethan intravenös.

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	94	210	1		Linker Unterlappen blutet.
1	94	210	1	30,4	
2	94	220	1	29,7	
3	93	210	1	22,9	
4	92	200	1	17,5	
—30	78	170	$1\frac{1}{2}$	30,0	Linker Vagus, central durchtrennt,
—50	84	200	1		peripher gereizt; 14 cm R.-A.
5	79	190	1		
—30	76	200	1	33,8	
6	76	200	1		
7	80	190	1	22,2	
8	84	190	1	12,5	
9	79	190	1	15,3	
—30	66	150	$1\frac{1}{2}$	17,2	Linker Vagus, central durchtrennt,
10	60	170	$1\frac{1}{2}$		peripher gereizt; 11 cm R.-A.
11	64	180	$1\frac{1}{2}$	18,8	
12	62	180	$1\frac{1}{2}$	15,6	
13	62	180	1	19,2	
14	60	170	1	10,0	
0	39	120	$1\frac{1}{2}$		Rechter Unterlappen blutet.
1	38	120	$1\frac{1}{2}$	25,5	
2	34	120	1	22,2	
—30	32	120	1	17,8	Linker Vagus, central durchtrennt,
3	32	110	$\frac{3}{4}$		peripher gereizt; 14 cm R.-A.
4	30	110	$\frac{3}{4}$	10,0	
—30	35	110	1	14,1	
5	40	110	1		
—30	40	110	$\frac{3}{4}$	14,5	
6	42	120	$\frac{3}{4}$		
7	43	120	$\frac{3}{4}$	16,8	
—30	36	120	$\frac{1}{2}$	23,4	Linker Vagus, central durchtrennt,
8	36	110	$\frac{3}{4}$		peripher gereizt; 9 cm R.-A.
9	35	110	$\frac{3}{4}$	17,7	
10	32	110	$\frac{3}{4}$	22,1	

Man geht wohl nicht fehl, wenn man annimmt, dass hauptsächlich die beiden Factoren der Herzthätigkeit, die grossen und die seltenen Pulse, die die Vagusreizung veranlasst, in dem Einfluss auf die Blutströmung in Concurrenz treten, und dass sich je nach dem Ueberwiegen des einen Momentes oder des anderen das Resultat ändert. Es lässt sich eben aus diesen verschieden gerichteten Aenderungen der Blutströmung von vornherein kaum ein Schluss ziehen, und deshalb stellte ich — zur Controlle — diese Versuche an. Bemerkenswerth ist es vielleicht, dass es häufig vorkommt, dass die Aenderung der Pulshöhe und Pulszahl in entgegengesetzter Richtung den Ausfluss des Blutes in keiner Weise verändert, sich also mit Rücksicht auf die Blutströmung compensirt. Und hierbei scheint sich denn eine gewisse Regelmässigkeit zu zeigen, die auf die Abhängigkeit des Lungenkreislaufs vom Körperkreislauf hinweist: Compensirt sich die Aenderung der Pulshöhe und Pulszahl hinsichtlich der Blutströmung, am Blutdruck des grossen Kreislaufes gemessen, so ist auch der Einfluss der Vagusreizung auf die

Lungenblutung gering, d. h. erholt sich der Carotisdruck schnell wieder, so bleibt die Blutung der Lunge gleich. Sinkt dagegen der Blutdruck längere Zeit, so kommt es zu Rückstauung und damit zur Vermehrung des Blutausflusses. Eine directe Einwirkung auf die Lungengefässe anzunehmen, scheint wohl nach diesen Versuchen nicht nöthig.

Schliesslich sei hier noch ein Versuch angeführt, der die Wirkung des Erstickungsreizes des Vasomotorencentrums auf die Durchblutung der Lunge feststellen sollte. Eine Gefässverengerung in den Lungen wird durch die Erstickung nicht hervorgerufen, wie aus den klaren Auseinandersetzungen Th. Openchowski's[1]) hervorgeht. Eine Erstickung lässt sich bei meiner Versuchsanordnung durch Abstellen der Wasserstrahlluftpumpe erreichen. Es stieg der Carotisdruck auf diesen Eingriff hin

in Versuch 21 von 60 mm auf 80 mm
„ „ 23 „ 36 „ „ 86 „
„ „ 38 „ 89 „ „ 124 „
„ „ 43 „ 91 „ „ 118 „
„ „ 48 „ 47 „ „ 58 „

Aber gleichzeitig collabirt die Lunge; dadurch werden so tiefgreifende Aenderungen der Blutströmung gesetzt, dass ein Feststellen der Blutung illusorisch würde. Ich war daher gezwungen, die Erstickung so vorzunehmen, dass ich den Trichter des Athmungsapparates an seinem tiefsten Punkte fixirte, dabei blieb die Lunge aufgeblasen.

Versuch 28.

Kaninchen, 1800 g. 7,0 Paraldehyd subcutan.

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	56	180	2,5	14,8	
1	53	200	2	14,0	
2	54	190	2	10,0	Trichter des Athemapparates angehalten (= Erstickung ?).
3	50	180	2	12,7	
4	52	180	2	13,6	
5	50	180	2	14,0	
6	52	180	2	11,7	
7	51	180	2	11,8	
8	42	190	2	10,8	
9	47	190	1,5		

Wie der Versuch zeigt, findet aber unter diesen Verhältnissen eine Erstickung gar nicht statt. Jedenfalls hat durch die Narkose auch das vasomotorische Centrum etwas gelitten, sodass es auf die Verschlechterung der Arterialisation des Blutes noch nicht reagirt. In der That ist ja eine, wenn auch geringfügige Ventilation der Lunge unter diesen Verhältnissen noch vorhanden. Einmal entweicht eine gewisse, wenn auch

1) Th. Openchowski, Ueber die Druckverhältnisse im kleinen Kreislauf. Pflüger's Archiv. 1882. Bd. 27. S. 233.



sehr kleine Menge Luft durch die Wunde der Lunge, sodann findet eine Art künstlicher Athmung durch das ruckweise Entweichen der Luftblasen vom Trichter her durch die Flüssigkeit des Athemapparates wenigstens in beschränktem Maasse statt, endlich streicht ein kräftiger Luftstrom unterhalb des Kehlkopfes an der Trachea vorbei, es kann zu Wirbeln etc. kommen. Daher lässt sich mit dieser Versuchsanordnung der Einfluss der Erstickung auf die Grösse der Lungenblutung nicht ermitteln.

7. Kampfer (und Alkohol).

Wenn ich den Kampfer in seiner Wirkung auf die Lungenblutung untersuchte, so waren es praktische Gesichtspunkte, die mich dazu veranlassten, Denn man wird z. B. bei Verletzungen der Lunge häufig vor die Frage gestellt, ob man zur Hebung der daniederliegenden Circulation zu diesem Mittel greifen soll oder ob man damit durch Vermehrung der Blutung Unheil stiftet. An sich wird durch Verbesserung der Circulation auch die Blutdurchströmung der Lunge zunehmen und damit auch eine Blutung an dieser Stelle. Auf der anderen Seite besteht aber sicherlich, wenn die Indication für die Kampferanwendung vorliegt, eine Stauung vom linken Herzen aus, deren Beseitigung blutstillend wirken kann. Man wird also in solchen Fällen theoretische Bedenken gegen die Kampferanwendung nicht ins Feld führen können, vorausgesetzt, dass ein Einfluss auf die Blutdurchströmung der Lungen bei normaler Circulation dem Kampfer nicht zukommt. Es ist also von Wichtigkeit zu wissen, ob die Blutung sich bei annähernd normalem Kreislauf, wie in diesen Versuchen, unter der Kampferwirkung ändert. Da ich den Kampfer in warmem verdünnten Alkohol gelöst langsam in die Vene einführte, so stellte ich zunächst die Wirkung des Alkohols in solchen Gaben auf die Lungenblutung fest.

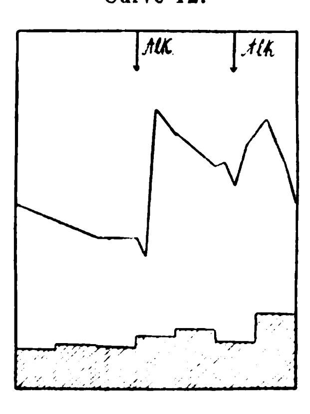
Versuch 29.

Kaninchen, männl., 1700 g. 5 ccm Paraldehyd subcutan. Einschnitt links. (Hierzu Curve 12.)

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	46	160	1	10,0	
1	42	150	0,5	11,2	
2	38	140	0,5	10,8	
3	38	120	0,5		0,3 ccm 30 proc. Alkohol in die Vena jugularis.
—15	33	140	1,5		
—30	70	130	1	13,2	
—45	67	140	1		
4	64	150	1	15,3	
5	56	140	0,5		
—15	57	140	0,5		
—30	51	120	0,5	12,6	0,3 ccm 30 proc. Alkohol in die Vena jugularis.
—45	61	130	0,5		
6	64	140	0,5		
—15	68	140	1		
—30	63	140	1	19,9	
—45	57	130	1		
7	47	130	0,5		




Curve 12.



Die geringen Ausschläge, welche die Blutung nach intravenöser Zufuhr von mässigen Gaben von Alkohol aufweist, finden ihre Erklärung wohl durch das Ansteigen des Blutdruckes. Es mag dazu die (unbedeutende) Vergrösserung der Pulse oder auch die Zunahme derselben beitragen. Ein irgend in die Wagschale fallender Einfluss des Alkohols ist aber nicht zu bemerken.

Versuch 30.

Kaninchen, männl., 1900 g. 4 g Paraldehyd subcutan. Linker Unterlappen. Künstliche Athmung.

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	92	280	2		
1	110	250	1,5		Thorax eröffnet.
2	78	250	1,5		Sternum resecirt.
3	79	270	1,5		
4	82	250	1,5		
5	68	250	1,5		
6	70	260	1,5		
7	68	230	1,5		
8	72	250	1,5	∞	
9	71	250	2	21,5	
10	72	240	1,5	22,5	
11	68	240	1,5	22,2	0,02 Campher in die Vena jugularis.
—20	60	210	—	} 21,3	
—40	76	210	—		
12	68	220	2		
13	62	230	1,5	19,7	
14	64	220	1,5	10,0	
15	64	220	1,5	12,1	
16	70	230	1,5	18,1	
17	74	230	1,5		

Nach einer vorübergehenden Senkung hebt sich der Blutdruck etwas über die Norm auf die Injection von Kampfer hin; die Blutung zeigt keine Veränderung, die man als Wirkung auslegen könnte. Der Ausfluss des Blutes verläuft parallel mit dem Blutdruck: als sich dieser wieder etwas senkt, nimmt auch die Blutmenge etwas ab, und bei seinem späteren Steigen fliesst wieder reichlicher Blut aus der Wunde. (Die



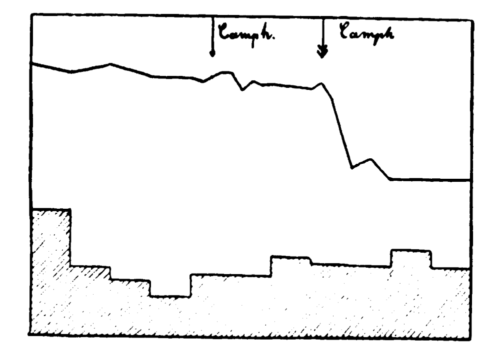
erste Angabe für die Blutung soll besagen, dass nach Anlegen der Wunde ganz unverhältnissmässig viel mehr Blut aus derselben floss als später.)

Versuch 31.

Kaninchen, männl., 2100 g. 7 ccm Paraldehyd subcutan. (Hierzu Curve 13.)

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	68	210	2	31,5	
1	66	200	2	17,0	
2	68	200	2	14,8	
3	65	210	2	10,6	
4	65	200	2		
—15	64	200	2		
—30	65	210	2	15,9	0,02 g Campher in Alkohol in die Vena jugularis.
—45	66	200	2		
5	66	190	2		
—15	62	190	2		
—30	64	190	2	15,7	
—45	63	200	2		
6	63	200	1,5	20,1	
7	62	200	1,5		
—15	64	200	1,5		0,04 g Campher in Alkohol in die Vena jugularis.
—30	60	170	1	18,2	
—45	50	170	0,5		
8	43	170	0,5		
—15	44	180	0,5		
—30	45	180	2	18,7	
—45	42	180	1		
9	42	180	0,5	22,6	
10	42	180	1	17,2	
11	42	180	1		

Curve 13.



Hier hat die erste Injection von Kampfer eine nur unbedeutende Vermehrung der Blutung zur Folge, die zweite grössere Gabe bleibt ohne Einfluss. Nach dieser zweiten Injection fand eine Senkung des Blutdruckes statt, wobei die Grösse der Pulse ein wechselndes Verhalten zeigte. — Man kann wohl den Schluss ziehen, dass dem Kampfer ein Einfluss auf die Blutung der Lunge nicht zukommt.

8. Amylnitrit.

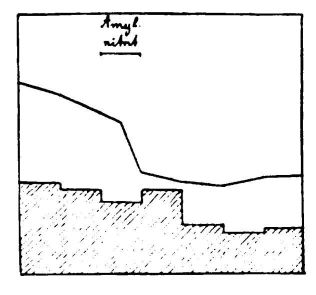
Schon Filehne[1]) fand beim Studium des Angriffspunktes der Amylnitritwirkung, dass die Farbe der Lunge durch ein Fenster der Thoraxwand bei erhaltener Pleura betrachtet, nicht die auffällige Aenderung im Sinne der Vermehrung des Blutgehaltes zeigte, wie sie sich im grossen Kreislauf durch starke Röthung kund giebt. v. Openchowski[2]) vermisste gleichfalls eine Gefässerweiterung in der Lunge. Er sah nach Amylnitrit anfangs den Druck in der Pulmonalarterie gar nicht oder nur etwas sinken, wohl, weil sich das Blut in den erweiterten Gefässen des Unterleibes staut und auf diese Weise ein verminderter Zufluss zum rechten Herzen zu Stande kommt. Sodann aber bemerkte er eine Steigerung des Blutdruckes in der Lunge, weil bei dem gesunkenen Aortendruck das Blut nicht genügend vorwärts getrieben wird und so eine Rückstauung vom linken Herzen her resultirt. Auch Bradford und Dean (s. Tigerstedt S. 585) constatirten eine Drucksteigerung im kleinen Kreislauf. Sie führen ebenfalls diese Beobachtung auf Rückstauung vom linken Vorhof durch Schwächung der Thätigkeit des linken Ventrikels durch das Gift zurück[3]). Ein directer Einfluss den Lungengefässen gegenüber scheint also dem Amylnitrit nicht zuzukommen, und man könnte eine Vermehrung der Blutung durch Rückstauung erwarten.

Versuch 32.

Kaninchen, männl., 1400 g. 2,5 Urethan intravenös. (Hierzu Curve 14.)

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	48	140	1	23,6	
1	45	130	1	21,8	
2	40	130	1		
—30	38	120	1	} 18,5	Amylnitriteinathmung.
3	26	120	$1^1/_2$	21,0	
4	23	120	1	12,2	
5	22	120	1	10,0	
6	24	100	1	11,5	
7	24	100	1		

Curve 14.



1) Filehne, Pflüger's Archiv. Bd. 9.

2) v. Openchowski, Zeitschrift f. klin. Medicin. 1889. Bd. 16. S. 201.

3) Die gleiche Ansicht vertritt Heinz, Handbuch der exp. Path. u. Pharm. II. 1. S. 272. Jena, Gustav Fischer.

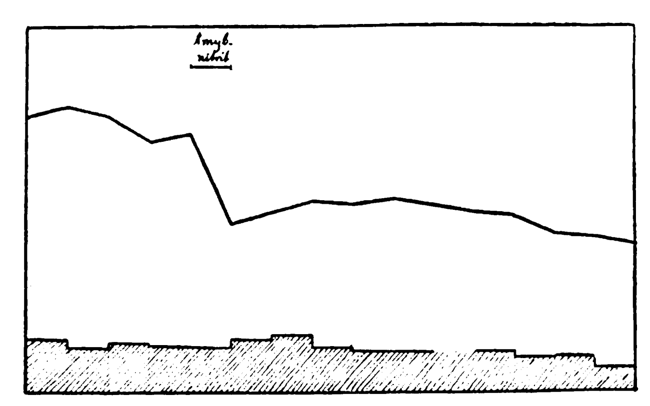
Man kann in diesem Versuch von einer Beeinflussung der Lungenblutung durch die Amylnitrit-Inhalation kaum reden. Der Blutdruck sinkt allmählich ab, um sich später wieder etwas zu heben. Dabei scheint aber in der That nach dem Absinken des Blutdruckes eine Rückstauung von kurzer Dauer angedeutet.

Versuch 33.

Kaninchen, männl., 1900 g. 4 ccm Paraldehyd subcutan, künstliche Athmung, linker Unterlappen. (Hierzu Curve 15.)

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	68	220	1,5	13,6	
1	70	220	1,5	11,0	
2	68	220	1,5	12,0	
3	62	220	1,5	11,8	
4	63	220	1,5		} Amylnitritinhalation
$4^1/_2$	52	220	1,5	} 11,4	(tiefster Stand des Blutdrucks).
5	41	190	2	13,0	
6	44	200	2	14,4	14,7 Controltitration, aufs
7	47	200	1,5	11,4	11,4 Doppelte verdünnte
8	46	200	1,5	10,3	11,0 Lösungen.
9	47	200	1,5	10,0	10,0
10	46	210	1,5	?	
11	44	200	1,5	10,0	
12	43	210	1,5	8,6	
13	39	190	1,5	8,8	
14	38	200	1,0	5,2	
15	36	200	1,5		

Curve 15.



Auch hier trat eine deutliche Senkung des Aortendruckes auf. Die Blutung zeigte dabei eine unbedeutende Zunahme nach der Einathmung von Amylnitrit. Auffällig ist vielleicht, dass eine solche Zunahme der Blutung fehlt oder doch nur sehr wenig ausgeprägt ist, wo doch die Autoren übereinstimmend eine Rückstauung von Blut gefunden haben. Aber vielleicht deutet der Befund von v. Openchowski, den ich oben anführte, diese geringen Ausschläge. Wenn nämlich gleichzeitig weniger

Blut aus den Körpervenen dem rechten Herzen zufliesst, während es zu Rückstauung kommt, so compensiren sich diese beiden Einflüsse der Circulation in der Lunge, die Rückstauung hindert die Weiterbeförderung von Blut, dafür fliesst aber aus den Körpervenen auch weniger Blut der Lunge zu. In den meisten Fällen wird dieses gegensätzliche Verhalten die Ausschläge verkleinern, nur bei hoch gesteigertem Blutdruck in der Aorta könnte einmal gleichzeitig Rückstauung und vermehrter Zufluss aus den Körpervenen zu Stande kommen. Der hohe Blutdruck ist ein circulationsbeförderndes Moment, daher der vermehrte Zufluss, und trotz guter Herzarbeit, die den gesteigerten Anforderungen entspricht, könnte sich doch der Druck nach rückwärts vom Hinderniss fortpflanzen. Sonst schliessen sich — bei sinkendem Aortendruck — beide Factoren, die die Lungenblutung begünstigen, aus, vermehrter Zufluss und Rückstauung. Und thatsächlich sieht man ja in diesen Versuchen die grössten Ausschläge der Lungenblutung bei der Anwendung von Suprarenin und $BaCl_2$, die den Blutdruck in die Höhe treiben.

Es kommt also dem Amylnitrit ein wesentlicher Einfluss auf die Lungenblutung nicht zu; in geringer Weise vermehrt es den Blutausfluss durch Rückstauung. Eine solche Rückstauung scheint aber die Blutung nur sehr wenig zu erhöhen.

VIII. Die Einwirkung von Salz und Coffein auf die Blutung der Lungenwunde.

1. Lungenblutung.

Seit Alters ist die Eingabe von Salz bei Lungenblutungen in Gebrauch, und man hört häufig von den Mitgliedern der Familie eines Kranken, der einen Blutsturz gehabt hat, sie hätten dem Patienten sofort Salz oder Essig eingegeben. Die aus rein praktischen Gründen unternommenen Untersuchungen haben, wie sich später zeigte, auch ein theoretisches Interesse. Ausserdem ergab sich ein neuer praktischer Gesichtspunkt.

Die erhöhte Gerinnungsfähigkeit des Blutes, die v. d. Velden[1]) neuerdings feststellte, konnte sich in meinen Versuchen nicht zeigen, da ich die Wunden mit Na. oxalicum spülte; sie scheint aber in praxi über die blutungsbegünstigende Wirkung des Salzes, die sich aus den folgenden Versuchen an der Lunge zeigen wird, zu überwiegen, wie die Beobachtungen dieses Autors bei Blutsturz lehren. Meine Untersuchungen erstreckten sich lediglich auf die Wirkung von Gefässmitteln.

Die Eingabe einer kleinen Salzmenge, 0,3 ccm 10proc. NaCl-Lösung, ruft eine geringe Steigerung des Blutausflusses nach einer Minute hervor, während direct nach der Injection die Blutung wie schon vorher weiterhin abnimmt. Da diese kleine Zunahme der Blutung mit einer, wenn auch geringfügigen, Blutdrucksteigerung in der Carotis zusammenfällt, so lässt sich mit Sicherheit die Salzgabe nicht als Ursache (wenigstens nicht als

1) R. v. d Velden, Die stomachale und intravenöse Behandlung innerer Blutungen mit Kochsalz. Deutsche med. Wochenschr. 1909. No. 5. S. 197.



Versuch 34.

Kaninchen, männl., 2150 g. 8 ccm Paraldehyd subcutan.

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	52	210		24,1	
1	54	200	2	21,4	
2	53	200	2	16,2	
3	54	210	2		0,3 ccm 10proc. NaCl in die V. jug.
—15	52	210	2		
—30	50	200	2	10,0	
—45	52	210	2		
4	56	210	1,5	16,0	
5	63	210	1,5	13,6	
6	54	220	1,5	11,3	
7	51	200	2,5	10,4	
8	50	200	1,5		

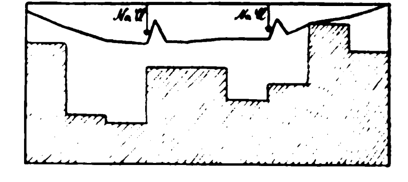
directe) der vermehrten Blutung ansprechen. Denn wir haben gesehen, dass jede Erhöhung des Aortendruckes zu einer Zunahme des Blutausflusses führt. Ich gab daher eine grössere Menge Salzlösung.

Versuch 35.

Kaninchen, männl., 2150 g. 8 ccm Paraldehyd subcutan. (Hierzu Curve 16.)

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	38	170	3	30,6	
1	34	160	4	12,8	
2	31	160	4	10,0	
3	30	150	4		1,0 ccm 10proc. NaCl in die V. jug.
—15	36	150	4		
—30	30	130	3	24,8	
—45	30	130	4		
4	30	150	4	24,0	
5	31	160	4	16,2	
6	31	160	4		1,0 ccm 10proc. NaCl in die V. jug.
—15	36	150	4		
—30	32	150	3	20,0	
—45	33	150	4		
7	35	150	4	35,0	
8	36	160	3	27,1	
9	40	160	3		

Curve 16.



Hier tritt nach der jedesmaligen Salzzufuhr eine deutliche Vermehrung der Blutung ein, während der Blutdruck sich nur ganz vor-

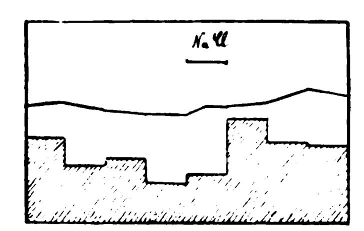
übergehend etwas hob. Dieses leichte Ansteigen des Blutdruckes kann aber nicht der Grund für die starke Zunahme der Blutung sein, denn abgesehen von der geringen Grösse und dem schnellen Verklingen der Druckzunahme zeigt der Schluss des Versuches, dass trotz einer grösseren und länger dauernden Erhebung die Blutung nachlässt, als die Salzwirkung schon in Abnahme begriffen ist. Ebenso zeigt der folgende Versuch, in welchem ich 7 ccm 20proc. NaCl-Lösung in die Leber spritzte, eine Zunahme der Lungenblutung.

Versuch 36.

Kaninchen, männl., 1500 g. 5 ccm Paraldehyd subcutan. (Hierzu Curve 17.)

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	29	180	2	21,4	
1	30	170	2	14,7	
2	28	170	2	16,3	
3	27	170	2	10,9	
4	27	170	2		
—30	· 29	170	2	} 12,2	7,0 ccm 10proc. NaCl in die Leber.
5	29	170	2	26,1	
6	30	160	2	20,0	
7	33	160	2	19,4	
8	32	160	2		

Curve 17.



Auch in diesem Versuch (No. 36) vermehrte die Salzgabe die Lungenblutung. Als der Blutdruck später etwas anstieg, nahm die ausfliessende Blutmenge schon wieder ab.

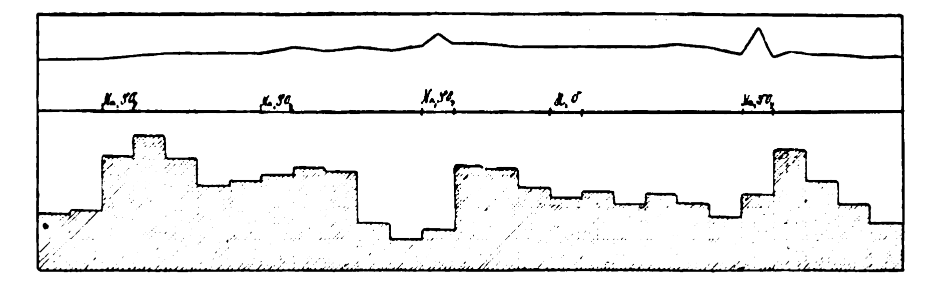
In dem nachstehenden Versuch 37 injicirte ich eine 10proc. Glaubersalzlösung in die Darmvene. Man sieht sofort nach der ersten Injection — und auch schon während derselben — eine starke Zunahme der Lungenblutung. Die Blutdrucksteigerung ist dabei recht unbedeutend. Auch nach der zweiten Injection derselben Gabe tritt eine Vermehrung der Blutung ein, die freilich sehr gering ist; aber schon der Umstand, dass die Blutung auf solcher Höhe weiterhin bleibt, lässt die gleiche Wirkung erkennen. Die dritte Injection, die bei inzwischen schon wieder stark vermindertem Blutausfluss gegeben wurde, führt zu einer Vermehrung der Blutung auf das 3fache. Eine spätere Wassereingabe in die Darmvene hat keinen Einfluss auf die Blutung geäussert. Dagegen tritt nach der letzten Salzinjection wieder eine starke Zunahme des Blutausflusses hervor. Leider war bei diesem Thier der Aortendruck schon

Versuch 37.

Kaninchen, männl., 1550 g. 5 ccm Paraldehyd subcutan. (Hierzu Curve 18.)

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	16	160	1	18,1	
1	16	150	1	18,9	
2	16	150	1	36,8	
3	17	150	1	42,0	5 ccm 20proc. Na_2SO_4 in eine Darmvene.
4	18	160	1	35,2	
5	18	150	1	27,3	
6	18	140	1½	28,8	
7	18	130	1	30,0	
8	20	140	1	33,0	5 ccm 20proc. Na_2SO_4 in eine Darmvene.
9	19	120	1	31,0	
10	20	130	1	15,2	
11	19	130	1	10,0	
12	20	130	1		
—30	24	130	1	13,6	5 ccm 20proc. Na_2SO_4 in eine Darmvene.
13	21	120	1	33,0	
14	21	110	1	32,7	
15	20	120	1½	26,7	
16	20	110	1½	23,1	
17	20	100	1½	25,1	10 ccm H_2O in eine Darmvene.
18	20	120	1½	21,7	
19	20	110	1½	24,2	
20	21	110	1½	21,0	
21	20	110	1½	17,4	
22	18	110	1		
—30	26	110	2	24,2	5 ccm 20proc. Na_2SO_4 in eine Darmvene.
23	17	100	1		
—30	19	100	2	38,1	
24	18	90	2	28,5	
25	18	90	1½	21,6	
26	17	90	1½	15,1	
27	17	100	1		

Curve 18.



stark gesunken, ehe mit dem Versuch begonnen wurde; schon während der Operation hörte die Athmung auf und der Blutdruck war sehr niedrig. Auf die sofort eingeleitete künstliche Athmung hin, hob sich der Blutdruck, erreichte aber bei Weitem nicht annähernd normale Werthe. Es war daher wünschenswerth, die Resultate bei gleicher Versuchsanordnung bei hohem Blutdruck zu controlliren. Dies geschah in dem folgenden

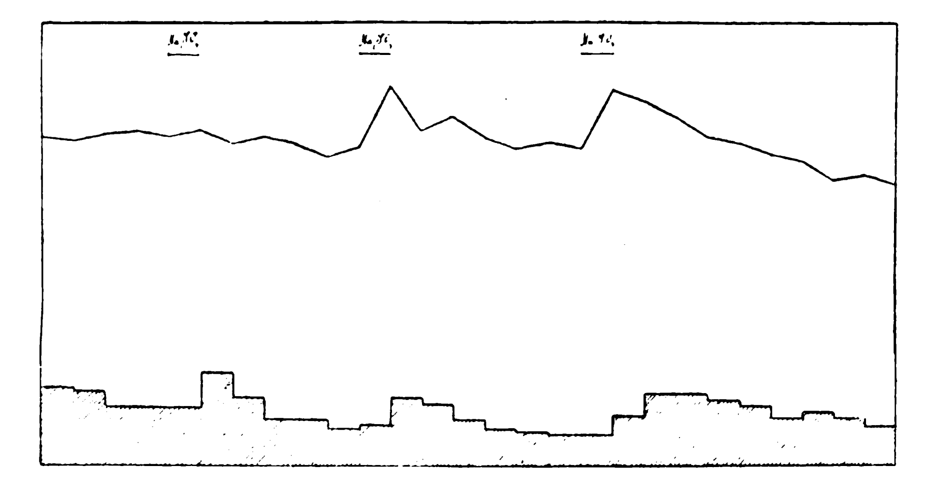
Versuch, indem ich Urethan, nicht Paraldehyd als Narcoticum verwendete.

Versuch 38.

Kaninchen, männl., 1750 g. 2,3 g Urethan intravenös. (Hierzu Curve 19.)

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	104	180	1	25,0	
1	103	170	2	24,2	
2	105	180	2	19,3	
3	106	180	$1^1/_2$	19,8	
4	104	170	2	19,3	5 ccm 20 proc. Na_2SO_4 in eine Darmvene.
5	106	160	2	30,5	
6	102	170	2	22,5	
7	104	180	2	15,2	
8	102	170	2	15,8	
9	98	170	2	12,1	
10	101	170	2	13,1	5 ccm 20 proc. Na_2SO_4 in eine Darmvene.
11	120	160	2	22,8	
12	106	170	3	20,4	
13	110	170	3	15,4	
14	104	170	$2^1/_2$	12,5	
15	100	170	$2^1/_2$	11,7	
16	102	160	$2^1/_2$	10,8	
17	100	170	$2^1/_2$	10,0	5 ccm 20 proc. Na_2SO_4 in eine Darmvene.
18	119	120	3	16,5	
19	115	160	3	23,0	
20	110	150	$2^1/_2$	23,4	
21	104	170	$2^1/_2$	21,3	
22	102	150	$2^1/_2$	19,5	
23	98	150	$2^1/_2$	15,8	
24	96	150	$2^1/_2$	17,5	
25	90	150	$2^1/_2$	15,3	
26	92	150	$2^1/_2$	12,9	
27	89	150	$2^1/_2$		Athmung abgestellt, Blutdruck steigt bis 124.

Curve 19.



Wiederum ist jede Injection von Glaubersalzlösung von einer deutlichen Vermehrung des Blutausflusses gefolgt. Bemerkenswerth ist, dass der Blutdruck von Anfang bis zum Beginn der zweiten Injection sich nur in sehr engen Grenzen änderte, sodass hier von einem Einfluss des Blutdruckes auf die Blutung keine Rede sein kann; die späteren Injectionen führen zur Erhöhung des Aortendruckes, sodass der Einwand nicht von der Hand zu weisen ist, dass die Aenderung der Blutcirculation die Zunahme der Blutung herbeigeführt hat und nicht eine directe Salzwirkung vorliegt. Immerhin glaube ich nach dem regelmässigen Befund der Zunahme der Blutung nach Salzinjectionen schliessen zu können, dass intravenöse Salzzufuhr die Durchblutung der Lunge vermehrt. In späteren Versuchen, die ich anhangsweise beifüge, geht hervor, dass diese Vermehrung der Blutung nach Salz zu beobachten ist, gleichgültig, ob der Blutdruck fällt oder steigt.

2. Blutung der Zunge.

Bei der Zunahme der Blutung einer Lungenwunde nach Salzgaben war es von Interesse festzustellen, wie sich unter diesen Verhältnissen eine Wunde des grossen Kreislaufes verhielt. Ich wählte wieder die Zunge als blutende Stelle.

Versuch 39.

Kaninchen, 1700 g. 3 g Urethan intravenös. Einschnitt in der Zunge.

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	105	230	1/2		
1	106	240	1/2	14,5	
2	104	250	1/2	13,9	
3	104	250	1/2	13,3	
4	106	240	1/2	11,9	
5	104	250	1/2	12,9	5 ccm ges. Na_2SO_4 in die Vena jugularis.
6	108	260	1/2	15,8	
7	108	240	1/2	16,5	
8	106	240	1/2	15,0	
9	107	240	1/2	14,9	
10	104	240	1/2	14,2	5 ccm ges. Na_2SO_4 in die Vena jugularis.
11	108	240	1/2	10,0	
12	106	250	1/2	10,0	

Man sieht, dass eine ganz geringfügige Vermehrung der Blutung der Zungenwunde nach der ersten Injection eingetreten ist und zwar etwas verspätet; nach der zweiten Injection nimmt die Blutung in ebenso unbedeutendem Maasse ab. Man kann also einen Einfluss der Salzgabe auf die Blutung nicht constatiren.

Einen ähnlichen Verlauf nahm der folgende Versuch.

Versuch 40.

Kaninchen, männl., 1250 g. 1,8 g Urethan intravenös. Die Zunge blutet.

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	95	190	3	12,6	
1	94	200	3	14,2	
2	96	210	3	16,5	
3	95	210	3	15,9	
4	94	210	3	?	
5	94	200	3		
—30	98	200	10	15,4	Pulsus alternans. 5 ccm ges. Na_2SO_4 in die Vena jug.
6	98	190	4	16,0	
7	100	190	3	16,1	desgl.
8	96	180	5	18,3	desgl.
9	93	160	8	26,9	desgl.
10	92	160	10	32,2	desgl.
11	94	150	10		
12	99	160	5	38,8	Pulsus alternans. 5 ccm ges. Na_2SO_4 in die Vena jug.
13	99	150	7	27,7	desgl.
14	98	150	7	30,8	desgl.
15	97	160	7	28,4	desgl.

Auch hier bleibt die Blutung im Gegensatz zu der prompten Vermehrung der Lungenblutung durch Salz nach der ersten Injection unverändert, nach der zweiten Injection fiel sie ab. Zwischen beiden Injectionen aber trat eine langsam zunehmende Vermehrung des Blutausflusses ein und zwar genau gleichzeitig mit einer Zunahme der Pulsgrösse, welcher der Blutfluss auch der Grösse nach parallel ging. Man geht wohl nicht fehl (s. auch oben), wenn man annimmt, dass die Veränderungen der Blutung von den Schwankungen der Pulshöhe in diesem Versuch abhängen. Die Wirkung des Salzes auf die Lungenblutung haben wir als verhältnissmässig schnell vorübergehend kennen gelernt, wie sie auf der anderen Seite auch sofort schon während der Injection einsetzte. Sie ähnelt also in keiner Weise der eben bemerkten Erhöhung des Ausflusses von Blut aus der Zungenwunde, die nur einmal verspätet in Abhängigkeit von der Pulsgrösse sich zeigte.

3. Ursache der Vermehrung der Lungenblutung durch Salz.

Was kann die Ursache dieser Vermehrung der Lungenblutung sein? Zunächst würden hier wieder die beiden Momente, deren Wichtigkeit wir früher kennen gelernt haben, zu erwähnen sein, der vermehrte Zufluss aus den Venen und die Rückstauung vom linken Herzen. Beides kommt aber nur in Betracht, wenn Aenderungen des Blutdruckes auftreten, die in den angeführten Versuchen mit Salz fehlen. Nach den späteren Experimenten sieht man aber auf Salz hin die Blutung zunehmen, wenn der Blutdruck gleichzeitig steigt oder fällt. In solchen Versuchen könnte man nun eines der beiden Momente jeweils der Blutungszunahme zu Grunde legen, doch wird gegenüber der Thatsache, dass bei gleichbleibendem, wie steigendem oder auch fallendem Blut-



druck regelmässig die Zunahme der Durchblutung sich zeigt, diese Vermuthung hinfällig. Auch muss man den Gedanken einer Wirkung des Salzes auf die Blutflüssigkeit selbst, Viscositätsabnahme etc., fallen lassen, wenn man bedenkt, dass im grossen Kreislaufe eine Aenderung der Blutung unter denselben Bedingungen fehlt. Eine Zunahme des venösen Stromes zum rechten Herzen könnte aber in diesem Falle auch ohne Aenderung der Herzleistung und der Gefässweite eintreten, wenn man daran denkt, dass die Geschwindigkeit der Circulation auch von der Blutmenge abhängig ist. Es könnte durch Auffüllen des Gefässsystems derselbe Effect erreicht werden, wie durch Gefässcontraction. In der That hat ja Gerhardt[1]) gezeigt, dass nach schnellem intravenösen Einlauf von physiologischer Kochsalzlösung der Druck in der Lungenarterie zunimmt. Aber man muss bedenken, dass hier nicht die Drucke, sondern der Hb-Gehalt als Maass für die Blutmenge zu Grunde gelegt wurde. Und bei einem Einstrom von Wasser würde der Hb-Gehalt der ausströmenden Blutmenge abnehmen, auch wenn die Flüssigkeitsmenge im Gefässsystem zunimmt, sodass gleich viel Hb in der Zeiteinheit die Lunge durchströmte. Davon abgesehen, lägen ja die Verhältnisse nach Injection von physiologischer Kochsalzlösung und von concentrirten Salzlösungen in kleiner Menge ähnlich, nur würden im zweiten Falle die Gewebe das Wasser ins Blut liefern. Aber dagegen sprechen ausser dem obigen Grunde auch die kleinen Salzmengen, die ebenfalls die Blutung in der Lunge vermehren (s. Versuch 22). Ausserdem müsste bei einer irgend erheblichen Auffüllung des Gefässsystems der Aortendruck steigen, was nicht der Fall ist, oder aber gleichzeitig mit der Flüssigkeitszunahme müsste sich compensatorisch ein Gefässgebiet erweitern. Und hier nähern wir uns bei diesen theoretischen Erwägungen wieder dem Gebiet der beobachteten Thatsachen. Wir wissen, dass die Salzzufuhr das grosse Stromgebiet der Nieren erweitert. Wenn also gleichzeitig der Blutdruck keine Aenderungen erfährt, so wird durch die Gefässerweiterung in der Niere mehr Blut in der Zeiteinheit zum rechten Herzen strömen. Diese Erweiterung der Nierengefässe tritt nach Salzgaben als das Primäre auf, auch wenn eine Diurese darnach ausbleibt, wie es nach Vergiftungen [Schlayer[2])] oder nach kurzer Abklemmung der Nierenarterie [Asher[3])] eintreten kann. Ob noch andere Stromgebiete durch das Salz erweitert werden, bleibt dahingestellt. Von der Niere ist es erwiesen. Und ich meine, dass als Erklärung für das Zustandekommen der Blutungsvermehrung der Lunge nach Salz die gesicherte Thatsache genügt, dass bei gleichbleibendem Blutdruck die Nierengefässe durch Salz erweitert werden und auf diese Weise ein vermehrter Zustrom von Blut zum rechten Herzen zu Stande kommt. Diese Anschauung wird noch dadurch wahrscheinlich gemacht, dass die

1) Gerhardt, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 44. S. 173. 1900.

2) Schlayer, Pflüger's Archiv. Bd. 120. S. 359. 1907.

3) Asher, Physiologische Permeabilität der Zelle. Biochem. Zeitschr. Bd. 14. S. 1. 1908.



deutlichen Steigerungen der Blutung der Lunge alle auf einer Vermehrung des Zustromes von Blut zum rechten Herzen beruhen. Und auch hier, nach Salzinjectionen, wird die Blutung stark vermehrt.

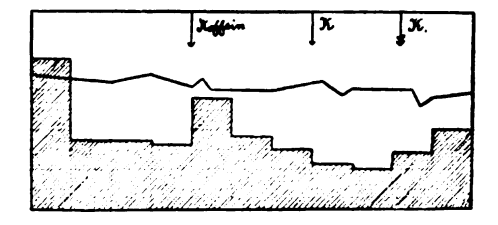
Ich suchte nun diese Anschauung dadurch zu erhärten, dass ich ein anderes Mittel, welches die Durchblutung der Niere steigert, in seinem Einfluss auf die Lungenblutung verfolgte. Ich wählte wegen der geringen Beeinflussung des Blutdruckes das Coffein.

Versuch 41.

Kaninchen, männl., 1500 g. 5 ccm Paraldehyd subcutan. (Hierzu Curve 20.)

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	34	180	2	38,1	
1	33	180	2	17,4	
2	32	180	2	17,8	
3	34	180	2	16,2	
4	31	170	2		1,0 ccm ges. Coffeinlösung in die Vena jugularis.
—15	33	180	2		
—30	30	170	2	28,8	
—45	30	170	2		
5	30	180	2	18,8	
6	30	180	2	15,9	
7	32	170	2		1,0 ccm ges. Coffeinlösung in die Vena jugularis.
—15	32	180	2		
—30	30	170	2	11,7	
—45	29	170	2		
8	30	180	2	10,0	
9	30	180	2		
—15	30	180	2		2,0 ccm ges. Coffeinlösung in die Vena jugularis.
—30	30	180	2	14,3	
—45	26	170	2		
10	28	180	2	20,2	
11	29	180	2		

Curve 20.



Deutlich nimmt nach der ersten Coffeininjection ohne Aenderung des Blutdruckes und des Pulsbildes die Blutung zu. Nach der zweiten Injection bleibt die Blutung unbeeinflusst, sie sinkt weiter langsam ab. Das hat seinen Grund darin, dass die Niere gegenüber dem Coffeinreiz ermüdet, wie Löwi[1]) gezeigt hat. Erst eine grössere Gabe ruft zum Schluss wieder ein Anwachsen der Blutung hervor.

1) Löwi, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 53. 1905.

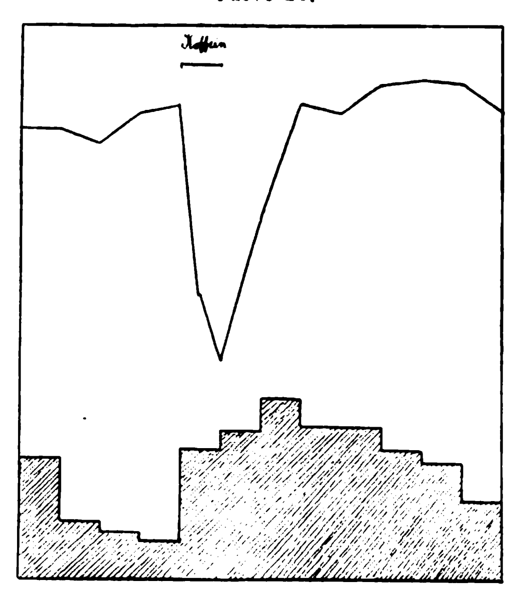


Versuch 42.

Kaninchen, männl., 2500 g. 4,5 g Urethan intravenös. Die Lunge blutet. (Hierzu Curve 21.)

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	114	240	5		
1	114	240	5	31,2	
2	110	230	5	15,5	
3	118	230	5	12,6	
4	120	210	5	10,0	
—30	72	220	5	} 33,0	} 10 ccm 1 proc. Coffein pur. in die Vena jugularis.
5	56	220	5		
6	90	200	4	38,6	
7	120	230	5	46,6	
8	118	230	5	39,8	
9	125	220	5	39,4	
10	126	220	6	33,8	
11	125	210	5	30,0	
12	118	210	5	20,0	

Curve 21.



Auch in diesem Versuch wächst die ausfliessende Blutmenge auf die intravenöse Coffeingabe ausserordentlich an, und zwar ziemlich unabhängig vom Aortendrucke, der Anfangs fällt und später über die Norm steigt.

Also auch nach Coffeinzufuhr findet eine Vermehrung der Blutung einer Lungenwunde statt. Will man nicht eine directe Beeinflussung der Thätigkeit des rechten Herzens annehmen, wogegen sich vielerlei einwenden liesse, so bleibt nur übrig, die Ursache der Blutungsvermehrung in dem vermehrten Zustrom zu suchen, der auf dem Wege der Niere erwiesenermaassen zum rechten Herzen hin stattfindet. Denn da eine Vermehrung der Blutdurchströmung der Lunge, die

einen Gesammtquerschnitt des Kreislaufes darstellt, nur möglich ist, wenn in der Zeiteinheit mehr Blut in Umlauf gesetzt wird, so muss irgendwie auch dieses schnellere Strömen im grossen Kreislauf vorhanden sein; mit anderen Worten, man kann eine locale Wirkung auf den kleinen Kreislauf diesen Stoffen nicht zusprechen, sondern Salz und Coffein können nur durch Beschleunigung der Blutbewegung im Ganzen die Blutdurchströmung der Lunge vermehren. Sie wirken also im Princip analog wie Suprarenin und Chlorbarium, nur dass sie die Wirkung auf den Lungenkreislauf entfalten, ohne gleichzeitig in so erheblicher Weise wie die letztgenannten Stoffe den Blutdruck zu erhöhen.

Die Annahme, dass nur solche Substanzen die Blutdurchströmung in der Lunge vermehren, welche auch im grossen Kreislaufe in seiner Gesammtheit das Blut schneller in Umlauf setzen, lässt sich experimentell

Versuch 43.

Kaninchen, männl., 2800 g. 6 g Urethan intravenös. Nierengefässe beiderseits abgebunden. Die Lunge blutet. (Hierzu Curve 22.)

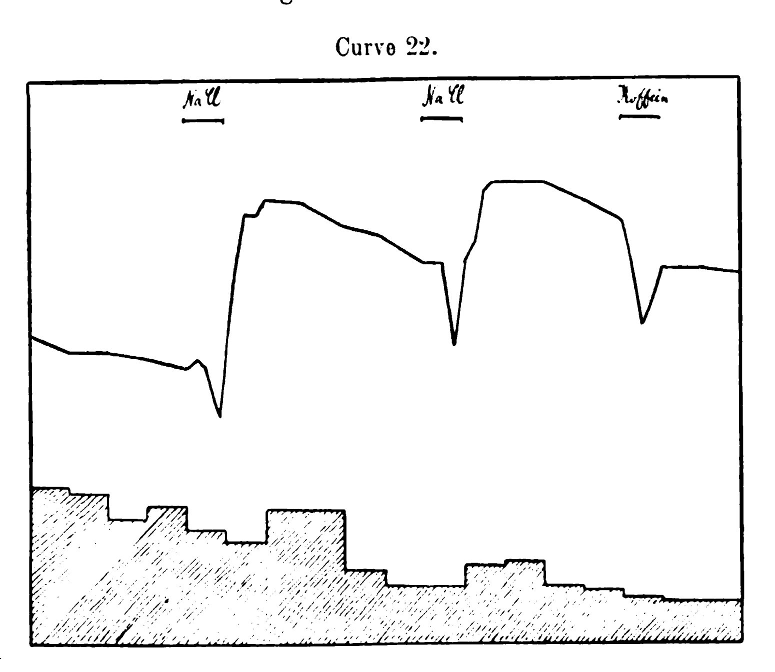
Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	76	210	2	39,0	
1	72	200	2	37,5	
2	72	210	2	31,9	
3	70	200	2	34,1	
4	68	210	2		
—15	70	200	2		5 ccm 10proc. NaCl in die Vena jugularis.
—30	68	200	4	27,8	
—45	56	200	5		
5	72	200	6		
—15	90	200	6		
—30	106	210	5	25,2	
—45	106	200	5		
6	110	200	5	33,6	
7	109	190	5	33,3	
8	103	180	4	18,3	
19	100	190	4	14,8	
0	94	180	3		
—15	94	180	4		5 ccm 10proc. NaCl in die Vena jugularis.
—30	94	180	4	14,3	
—45	74	180	5		
11	94	180	6		
—15	99	180	7		
—30	112	180	6	19,7	
—45	114	180	6		
12	114	190	6	20,0	
13	114	180	6	14,3	
14	110	180	6	13,2	
15	104	190	4		
—15	94	190	4		5 ccm 1proc. Coffein in die Vena jugularis.
—30	79	190	4	11,5	
—45	84	190	4		
16	92	190	4	10,0	
17	92	180	4	10,0	
18	91	180	4		Athmung abgestellt. Blutdruck steigt bis 118.





prüfen. Wenigstens müsste dies bei Kochsalz und Coffein der Fall sein, deren circulationsbeschleunigende Wirkung in der Niere ihren Angriffspunkt hat, einem Organ, das sich für die Zeitdauer dieser Versuche aus der Circulation ohne Schädigung des Thieres ausschalten lässt. Ich habe daher diese Stoffe Thieren eingegeben, welchen ich vorher die Nierengefässe unterbunden hatte: an diesen Thieren müsste Coffein und Salz die Lungenblutung unbeeinflusst lassen. Die Versuche stellte ich so an, dass ich einem Thier zunächst 5 ccm 10proc. Kochsalzlösung und darauf Coffein injicirte, einem zweiten Kaninchen in umgekehrter Reihenfolge erst Coffein und dann Salz gab.

Curve 22.



Der Ausfall der Versuche 43 und 44 ist bei Coffein schlagend: in beiden Fällen zeigte sich am Thier mit unterbundenen Nierengefässen die Coffeingabe völlig wirkungslos auf die Blutung der Lungenwunde. Es bleibt also die sonst constatirte Vermehrung der Durchblutung der Lunge durch Coffein aus. Damit ist dargethan, dass nur die Erweiterung der Nierengefässe mehr Blut in der Zeiteinheit in Umlauf setzt und dass daraus die vermehrte Blutdurchströmung der Lunge folgte.

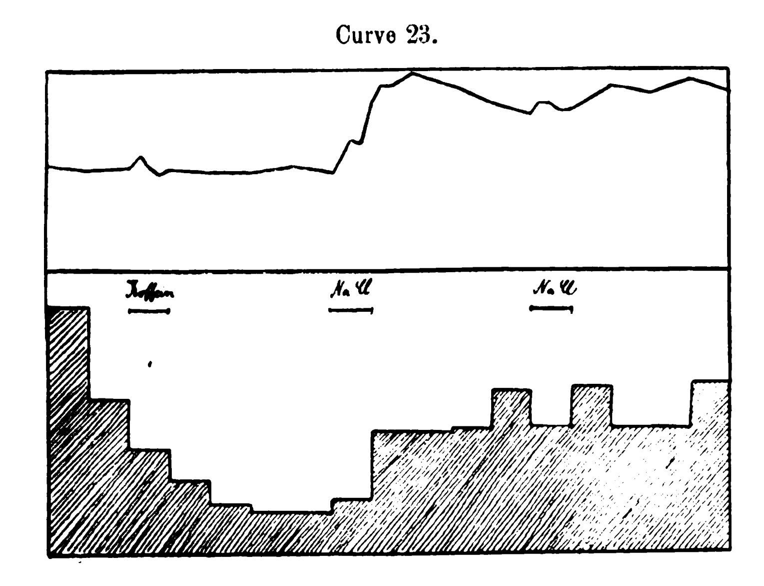
Bei den Salzgaben ist der Ausfall der Versuche nicht so eindeutig. Es kommt als störend die starke Hebung des Blutdruckes in Betracht, die ihrerseits die allgemeine Circulation begünstigt. Schon bei den Versuchen an der Zunge ist durch Steigerung des Blutdruckes nach Salzgaben eine Vermehrung der Blutung eingetreten. Eine solche Steigerung des Blutdruckes — die wohl durch Auffüllen des Gefässsystems bedingt wird, weil die hypertonische Lösung Gewebswasser in die Blutgefässe hineinzieht — macht sich am deutlichsten dort bemerkbar, wo der Blutdruck stark gesunken ist, und das ist besonders in diesen Versuchen mit Unterbindung der Nierengefässe der Fall. Man sieht bei der Operation zur Freilegung der Lunge immer den Blutdruck sinken, wenn das Abdomen

Versuch 44.

Kaninchen, männl., 1300 g. 3 g Urethan intravenös. Nierengefässe beiderseits abgebunden. Die Lunge blutet. (Hierzu Curve 23.)

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	26	170	4	61,3	
1	25	180	4	38,9	
2	26	170	4		
—15	28	160	5		4 ccm 1 proc. Coffein in die Vena jugularis.
—30	26	160	5	26,8	
—45	24	170	4		
3	25	170	4	18,0	
4	24	180	4	12,0	
5	24	180	3	10,0	
6	26	170	3	10,0	
7	24	170	4		
—15	27	150	5		5 ccm 10 proc. NaCl in die Vena jugularis.
—30	33	130	6	13,0	
—45	32	130	7		
8	42	160	6		
—15	46	170	6		
—30	46	180	6	30,0	
—45	47	180	6		
9	48	180	5	30,5	
10	46	170	5	31,2	
11	41	170	5	40,7	
12	39	180	5		
—15	42	170	6		5 ccm 10 proc. NaCl in die Vena jugularis.
—30	41	150	7	31,8	
—45	40	160	6		
13	40	160	6	41,0	
14	46	170	5	31,8	
15	44	170	4	31,8	
16	47	170	4	42,9	
17	44	170	4		

Curve 23.



geöffnet wird, während die Eröffnung der Brusthöhle meistens gar keinen Einfluss auf den Blutdruck ausübt. Hat man dann durch Anlegen der Knopfnähte zwischen Zwerchfell und unterem Wundrand der queren Bauchwunde die Bauchhöhle wieder geschlossen, so steigt gewöhnlich der Blutdruck allmählich wieder an. Es ist also nicht die Abkühlung als solche oder anderes mehr, was den Blutdruck herabdrückt, sondern die Lähmung der Unterleibsgefässe. Auch sinkt bei weit eröffnetem Thorax der Blutdruck während langer Zeit fast gar nicht, wohl aber, wenn, auch nur für kurze Zeit, Luft in die Bauchhöhle eintritt. Und so ist es nicht zu verwundern, wenn gerade in den Versuchen, bei denen die Nieren abgebunden wurden, eine noch stärkere Schädigung des Blutdruckes zu beobachten war, als sonst schon bei der eingreifenden Operation zur Freilegung der Lunge. Daher entfaltet gerade in diesen Versuchen das Kochsalz eine günstige Wirkung auf die Circulation durch Hebung des Blutdruckes. Dadurch werden aber die Ausschläge der Durchblutung der Lunge verschleiert. Die Hebung der Circulation verbessert auch die Blutdurchströmung der Lunge. Im ersten Versuch ist die Steigerung des Carotisdruckes sehr erheblich; dagegen wächst die ausfliessende Blutmenge nur wenig. Beide Injectionen von concentrirter Salzlösung zeigen hier also trotz erheblicher Steigerung des Blutdruckes einen nur geringen Einfluss auf die Blutung, jedenfalls nicht vergleichbar mit der Zunahme der Lungenblutung bei freier Nierencirculation. Der zweite Versuch dagegen lässt dieses Verhältniss nicht klar hervortreten. Es findet hier eine deutliche Zunahme der Blutung statt, die ich auf die starke Hebung des tief gesunkenen Blutdruckes zurückführe; aber einen Beweis für diese Annahme bringt der Versuch nicht. Die zweite Kochsalzgabe scheint die Blutung ebensowenig zu beeinflussen wie den Blutdruck. Und dies kann schon eher zur Stütze dieser Auffassung dienen. Aus den obigen Gründen, d. h. wegen der starken Senkung des Blutdruckes durch die Operation und das gleichzeitige Abbinden der Nieren wird nach Salzgaben wohl immer eine Erhöhung des Blutdruckes stattfinden, und somit versprechen auch weitere Versuche mit dieser Anordnung keine deutlicheren Resultate. Immerhin glaube ich, dass durch den Ausfall der Versuche mit Coffein genügend dargethan ist, dass durch die Erweiterung der Nierengefässe die Blutdurchströmung der Lungen eine Vermehrung erfährt und dass man nach dem Ausfall von Versuch 1 und 2 in seinem letzten Abschnitt unbedenklich diese bei Coffein gefundenen Verhältnisse auch auf Salzinjectionen übertragen kann.

Es bleibt also nach Coffeininjectionen die Vermehrung der Lungenblutung aus, wenn man den Thieren vorher die Nierengefässe abbindet. Dasselbe gilt vom Kochsalz, nur trübt hier die gleichzeitige Blutdrucksteigerung das Bild. Man kann also durch diese Mittel auf dem Wege der Erweiterung der Nierengefässe die Blutdurchströmung der Lunge vergrössern.



4. Anhang.

Im Interesse der objectiven Wiedergabe der Resultate will ich noch einige Versuche mit Salz wiedergeben, deren Ausfall nicht ganz eindeutig ist, und aus denen ich den Schluss auf den blutungsbefördernden Einfluss des Salzes nicht gezogen hätte. Sie bestätigen zwar durchweg die oben angeführten Versuche, **stets hat es nach Salzinjection stärker geblutet**, aber der Blutdruck ist dabei nicht constant geblieben, sodass man eine Rückstauung nicht ganz ausschliessen kann. Aber diese Versuche sind von Wichtigkeit für die Beurtheilung der Grösse der jeweiligen Einflüsse, der Rückstauung, des Blutdruckes etc. und so sollen sie zur Controlle, d. h. zur Beurtheilung der Technik und der Grösse der Ausschläge dienen.

Versuch 45.

Kaninchen, männl., 1600 g. 4,5 ccm Paraldehyd subcutan.

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	72	250	1	55,0	
1	72	240	1	30,8	
2	72	250	1	24,0	
3	70	240	1	14,4	
4	68	230	1	15,0	
5	67	240	1	14,4	
6	66	250	1	15,0	
7	60	240	1	10,0	
8	68	240	1		
—15	88	220	1		
—30	64	90	3	22,8	
—45	78	150	2		
9	76	140	2		9 ccm 20proc. Na_2SO_4 in die Vena jugularis.
—15	64	140	1 1/2		
—30	34	100	1/2	71,2	
—45	29	130	1/2		
10	78	140	1		
—15	82	140	1/2		
—30	82	140	1/2	68,5	
—45	82	140	1/2		
11	82	140	1		
—15	68	130	5		Eine krampfhafte Zusammenziehung der Bauchmuskeln.
—30	84	130	3	59,7	
—45	81	120	3		
12	58	100	3		
—15	40	80	2		
—30	26	50	1	40,8	
—45	18	30	1/2		Nur wenige Pulse, Zahl ungenau.
13	14	20	1/2		Athmung abgestellt, Blutdruck hebt sich nicht, Herz schlägt noch langsam und schwach.

Auf die Salzgabe hin tritt eine starke Vermehrung der Blutung ein; der Blutdruck weist grosse Schwankungen auf, hält sich dann einige Zeit auf normaler Höhe, um am Schluss steil abzufallen. Trotz dieses Abfalles nimmt die Blutung ab, d. h. die Rückstauung tritt in den Hintergrund gegenüber dem Einfluss der Zuströmung aus den Venen, die die Blutungsgrösse allein beherrscht.



Versuch 46.

Kaninchen, männl., 1400 g. 2,5 g Urethan intravenös.

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	34	120	1½	13,6	
1	34	110	1½	12,0	
2	40	120	1½		5 ccm 20 proc. Na_2SO_4 in die Vena jugularis.
—30	40	120	2	12,0	
3	31	120	1½	18,8	
4	21	70	2		
—30	42	60	8	19,2	
5	61	100	3		
—30	42	100	2	21,7	
6	31	100	1½	20,3	
7	37	110	1½	14,5	
8	44	110	1½		
—15	46	110	1½		5 ccm 20 proc. Na_2SO_4 in die Vena jugularis.
—30	49	110	2	17,9	
—45	58	120	1½		
9	41	110	1½	49,0	
10	52	130	1½	47,6	
11	52	120	2	43,2	
12	52	140	2	32,0	
13	53	140	2	31,8	
14	50	140	1½	30,2	
15	50	140	1½	27,0	
16	46	140	1½		
—15	46	140	1½		10 ccm 0,9 proc. NaCl in die Vena jugularis.
—30	50	140	1½	22,3	
—45	60	150	1½		
17	56	130	1½	25,4	
18	54	140	1½	32,0	
19	60	140	1½	37,8	
20	54	140	1	28,8	
21	50	140	1		

Versuch 47.

Kaninchen, weibl., 2100 g. 7,0 ccm Paraldehyd subcutan.

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	22	140	3	27,7	
1	21	130	3	15,4	
2	22	130	3	12,8	
3	21	130	3	12,4	
4	20	120	4	10,4	
5	21	120	4	12,2	
6	19	120	3		
—15	18	60	4		9 ccm 10 proc. NaCl in die Vena jugularis warm aus der Bürette.
—30	15	90	2	25,2	
—45	15	90	2		
7	12	70	1	22,1	
8	10	70	½	18,6	
9	10	60	½		Herz schlägt noch eine Weile.



Bei grossen Schwankungen des Blutdruckes tritt nach der ersten Salzzufuhr eine Vermehrung der Blutung ein, die sich in mässigen Grenzen hält. Die zweite Injection der concentrirten Glaubersalzlösung hat nur eine vorübergehende Blutdruckschwankung zur Folge. Gleichzeitig nimmt die Menge des ausströmenden Blutes ausserordentlich zu. Dieselbe Wirkung zeigt auch die intravenöse Injection von 0,9proc. Kochsalzlösung, die gleichfalls die Nierengefässe erweitert[1]) (Versuch 46).

Auch hier nimmt die Blutung stark zu, während gleichzeitig der Blutdruck nach der Zuführung der 10proc. NaCl-Lösung sich bis 0 senkt (Versuch 47).

Versuch 48.

Kaninchen, männl., 2200 g. 9 ccm Paraldehyd subcutan.

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	43	180	3	19,9	
1	41	190	3	17,8	
2	39	190	3	11,5	
3	39	190	3	14,9	
4	38	180	3	10,0	
5	34	170	3	19,7	16 ccm 10proc. NaCl in die Vena jugularis warm aus einer Bürette.
6	40	170	$4^1/_2$	30,2	
7	43	190	$5^1/_2$	29,0	
8	51	180	4	30.8	
9	65	180	4	23,0	
10	68	180	3	30,4	
11	66	170	3	30,1	
12	63	190	3	25,2	
13	63	170	3		16 ccm 10proc. NaCl in die Vena jugularis warm aus einer Bürette.
—30	47	170	$5^1/_2$	29,2	
14	47	170	$5^1/_2$	22,7	
15	60	180	5	18,0	
16	68	180	4	18,0	
17	70	180	4	22,5	
18	63	170	4	23,0	
19	61	160	4	19,8	
20	58	180	4	17,4	
21	53	170	4	10,0	
22	46	160	4	10,0	
23	47	170	4	12,0	22 cm H_2O in die Vena jugularis warm aus einer Bürette.
24	45	150	7	15,5	
25	43	140	7	13,4	
26	49	170	4	10,0	
27	51	160	4	12,3	
28	50	160	4	11,5	
29	46	150	4	10,0	
30	47	170	4		Athmung abgestellt, Blutdruck steigt bis 58 mm.

In diesem Versuch trüben die Blutdruckschwankungen das Bild erheblicher. Nach der ersten Injection nimmt die Blutung zwar wie früher stark zu, aber gleichzeitig steigt der Aortendruck merklich an, sodass sich ein strenger Schluss aus diesem Versuch allein nicht ziehen lässt. Die zweite Gabe bringt bei starkem Abfall des Druckes nur zuerst eine schwache Vermehrung der Blutung. Erst als sich der Blutdruck wieder bedeutend gehoben hat, nimmt die Blutung etwas zu. Die nachfolgende Wasserinjection hat nur einen geringen Einfluss auf die Blutung.

1) Frey, Was giebt bei gleichzeitiger Salz- und Wasserzufuhr den Reiz zur Diurese ab? Pflüger's Archiv. 1907. Bd. 120. S. 93.



Versuch 49.

Kaninchen, männl., 2000 g. 7 ccm Paraldehyd subcutan.

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	56	210	2	15,1	
1	51	190	2	12,9	
2	44	200	2	19,2	
3	38	190	2		
—15	30	180	1		
—30	29	170	1	13,1	
—45	25	180	1		
4	36	180	1		
—15	27	190	1		
—30	28	180	1	12,2	
—45	27	170	1		
5	26	170	1		
—15	32	160	1½		
—30	21	160	1½	15,2	
—45	22	150	1½		Einlauf von 12 ccm 10 proc. NaCl aus einer Bürette körperwarm in die Vena jugularis.
6	21	150	1½		
—15	20	130	1½		
—30	22	130	1½	48,2	
—45	18	120	1½		
7	14	120	1½		Einlauf abgestellt. Gleich darauf Herzstillstand. Senkung d. Blutdruckes auf 0.

In diesem Versuch sank der Blutdruck des Thieres, das offenbar etwas zu viel Paraldehyd (in zwei Dosen) erhalten hatte, gradlinig von Anfang des Versuches an bis zum Schluss auf 0. Aber auch hier setzte auf die Salzinjection hin eine äusserst starke Vermehrung des Blutausflusses ein.

Im Versuch 50 tritt nach den beiden ersten Salzgaben eine Vermehrung der Blutung deutlich hervor; auffallend ist, dass die zweite 10 mal grössere Dosis, deren Wirkung schon erfolgt, als die der ersten Injection noch nicht vorüber ist, nicht sonderlich intensiver wirkt als die erste. Allerdings hat sich bei der zweiten Injection der Blutdruck etwas gesenkt, wodurch der Zufluss zum rechten Herzen abnimmt. Würde es sich bei der Salzwirkung um Rückstauung handeln, so müsste die Blutdrucksenkung die Lungenblutung begünstigen. Die dritte Salzgabe hält nur 1—2 Minuten lang die Blutung auf der Höhe, dann findet ein allmähliches Abfallen statt. Auffallenderweise zeigen hier die beiden Wasserinjectionen eine Zunahme der Blutung, aber beide erst verspätet. Vielleicht hängt das mit der gefässverengenden Wirkung[1]) des Wassers auf die Nierengefässe zusammen, nach deren Anhören erst wieder der Salzreichthum des Thieres zur früheren Erweiterung der Nierengefässe führt.

IX. Schluss.

Für die Grösse des Blutdruckes in der Arteria pulmonalis hatte sich neben der Arbeit des rechten Ventrikels als wichtig erwiesen: einmal der Zustrom von Blut aus den Körpervenen zum rechten Herzen, zweitens eine Rückstauung von Blut vom linken Vorhof her, wenn der

1) Frey, Die Reaktion der Niere auf Blutverdünnung. Beitrag VII. Pflüger's Archiv. 1907. Bd. 120. S. 117.

Versuch 50.

Kaninchen, 1800 g. 7,0 ccm Paraldehyd subcutan.

Nach Min.	Blutdruck Carotis mm Hg	Pulse in der Minute	Pulshöhe maximal mm	Hb-Gehalt relativ	Bemerkungen
0	36	210	1	103,8	
1	38	220	1	34,0	
2	40	220	1	26,1	
3	40	220	1	29,1	1,0 ccm 10 proc. NaCl in die Vena jug.
4	45	230	1	37,6	
5	44	210	1	41,9	
6	44	230	1	38,0	
7	44	230	1		
—15	42	220	1,5		
—30	40	220	3	47,9	10 ccm 10 proc. NaCl in die Vena jugularis.
—45	38	230	3		
8	38	220	3	50,9	
9	48	230	1	41,7	
10	50	220	1	47,0	
11	54	250	1		
—15	56	200	2		
—30	44	200	3	47,4	10 ccm 10 proc. NaCl in die Vena jugularis.
—45	46	200	4		
12	50	210	4	47,9	
13	58	210	3	37,2	
14	60	210	3	30,6	
15	60	200	1,5	21,8	
16	61	200	2,5		
—15	62	210	2,5		
—30	61	200	2,5	18,8	10 ccm H_2O in die Vena jugularis.
—45	60	200	2,5		
17	61	190	2,5	27,1	
18	62	200	2,5	22,1	
19	60	190	2,5	18,0	
20	60	200	2,5		
—15	59	190	2,5		
—30	59	190	2,5	12,5	10 ccm H_2O in die Vena jugularis.
—45	57	190	2,5		
21	60	190	2,5	16,1	
22	60	190	2,5	22,6	
23	58	190	2,5		

linke Ventrikel erlahmt oder gegen den stark erhöhten Aortendruck nicht alles Blut weiter befördern kann.

Dabei hatte sich gezeigt, dass die Lungengefässe unter dem Einfluss von Arzneimitteln, die im grossen Kreislauf stark wirksam sind, ihre Weite **nicht ändern**, und dass die Schwankungen des Blutdruckes in der Lungenarterie nur passiver Art sind, herbeigeführt durch Aenderungen im grossen Kreislaufe.

Betrachtet man, wie es in vorliegender Arbeit geschah, die **Blutdurchströmung** der Lunge, so muss man stets vor Augen haben, dass die Lunge einen Gesammtquerschnitt des Blutgefässsystems darstellt und dass eine Vergrösserung der Blutmenge, die in der Zeiteinheit die Lunge durchfliesst, nur dadurch möglich wird, dass die gleiche Beschleunigung der Blutströmung im grossen Kreislaufe (in seiner Gesammtheit) vorhanden sein muss. Dies kann dadurch geschehen, dass bei un-



gefähr gleich bleibendem Blutdruck ein bestimmtes Gefässgebiet sich erweitert, wie die Nierengefässe nach Coffein und Salz, oder dass ein stark erhöhter Blutdruck durch ein weniger oder gar nicht verengtes Gebiet sehr viel mehr Blut treibt, sodass eine Beschleunigung der gesammten Blutströmung resultirt. Das ist der Fall, wenn nach Suprarenin, und in etwas geringerem Maasse, wenn nach $BaCl_2$ der Blutdruck steigt und wohl durch die Hirngefässe das Plus an Blut seinen Weg nimmt.

Für die Grösse der Blutung einer Lungenwunde scheint die Rückstauung nur in beschränktem Maasse in Betracht zu kommen. Sie ist nach der Eingabe von Amylnitrit vorhanden und documentirt sich durch eine geringe Zunahme der Blutung. Hauptsächlich blutungsbefördernd hat sich der gesteigerte Blutzufluss zur Lunge erwiesen, wie er nach Suprarenin und Bariumchlorid, ferner nach Salz und Coffein eintritt. Secale, Hydrastinin, Kampfer und Digitalis haben einen Einfluss auf die Blutung einer Lungenwunde nicht gezeigt.

In therapeutischer Beziehung ergiebt sich aus diesen Untersuchungen, dass keines der angewandten Mittel die Blutung einer Lungenwunde herabsetzen kann. Da die Lunge einen Gesammtquerschnitt des Kreislaufes darstellt, so ist eine Verminderung der Blutung sowohl wie der Blutdurchströmung nur möglich, wenn der gesammte Umlauf des Blutes sich verlangsamt, also auch in dem Theil des Umlaufes, den wir den grossen Kreislauf nennen. Und auch, wenn ein Stoff bekannt würde, welcher die Gefässe der Lunge zur Contraction brächte, so könnte dieser Stoff darum doch nicht die Lungenblutung vermindern, solange der rechte Ventrikel nicht erlahmt. Denn das rechte Herz müsste in der Zeiteinheit trotz der Gefässverengerung dieselbe Menge Blut durch die Lungen treiben, die das linke Herz im grossen Kreislauf in Bewegung setzt, soll es nicht zu einer Stauung kommen. Könnten wir also die Lungengefässe verengern, so würden wir dadurch die Durchblutung der Lunge nicht ändern und auch die Blutung einer Lungenwunde nicht stillen können, weil dieselbe Menge Blut als vorher durch die Lunge fliessen würde — jetzt nur bei verengten Gefässen und erhöhtem Druck in der Arteria pulmonalis — solange der Blutkreislauf im ganzen normal bliebe. Wir können also nur durch Schädigung des Blutumlaufes eine Lungenblutung vermindern. Es ist wichtig, dies festzustellen, weil häufig gefässverengernde Mittel bei Lungenblutungen angewandt und empfohlen werden. Abgesehen davon, dass im grossen Kreislauf stark wirksame Stoffe wie Suprarenin direct ungünstig auf die Lungenblutung wirken, und dass wir kein Mittel kennen, welches die Lungengefässe verengt, ist auch die für erstrebenswerth gehaltene Gefässverengerung in der Lunge entweder unnütz oder sogar für den Blutumlauf schädlich.

Es hat sich ferner zeigen lassen, dass die Einwirkung eines Stoffes auf eine noch blutende Wunde und auf eine schon gestillte Blutung verschieden sein kann. Es kommt vor, dass ein gefässverengerndes Mittel eine Wunde im grossen Kreislaufe weniger bluten lässt und doch an derselben Stelle eine geronnene Wundfläche wieder zur Blutung ent-



facht, vielleicht dadurch, dass ein Gerinnsel durch die Gefässcontraction und den erhöhten Blutdruck herausgequetscht wird.

Andererseits lässt sich die Blutdurchströmung der Lunge steigern, und man könnte an eine therapeutische Benutzung dieser Thatsache bei Erkrankungen der Lunge, z. B. an Tuberculose, denken bei welcher eine Erhöhung der Durchblutung von Nutzen erscheint. Da diese Erhöhung der Durchblutung sich aber — wie oben auseinandergesetzt — auch im grossen Kreislauf zeigen muss, so wird man von der Anwendung der blutdrucksteigernden Substanzen wie Suprarenin absehen. Es käme also nur Salz und Coffein in Frage, die durch Erweiterung der Nierengefässe mehr Blut in der Zeiteinheit circuliren lassen. Man könnte also an ein diätetisches Regime denken, welches gesalzene Speisen einerseits und Kaffee, Thee, Cacao andererseits bevorzugte. Jedenfalls handelt es sich um Mittel, die sich bei dauernder Anwendung im grossen Maassstabe als relativ unschädlich erwiesen haben und deren Anwendung von diesem Gesichtspunkte aus nichts im Wege steht. Man wird aber einwenden, dass es sich bei der Empfehlung solcher indirect wirkender Stoffe doch nur um kleine Mittel handelt, mit denen man den Kampf gegen eine solche Krankheit führen will. Immerhin können sie aber — vielleicht neben der specifischen Therapie — in den diätetischen Vorschriften mit Vortheil Beachtung finden. Wenden wir doch jetzt die gleichen Mittel empirisch an, den Aufenthalt an der See oder den Gradierwerken.

Auch bei Benutzung des Höhenklimas handelt es sich um ähnliche Einwirkungen, nur besteht der Effect desselben in einer Vermehrung der Blutfülle der Lungen, ohne dass es dabei zu einer besseren Durchblutung des Organs zu kommen braucht. Bei Salz und Coffein dagegen besteht die Wirkung in einer Vermehrung der Menge Blut, die in der Zeiteinheit durch die Lungen fliesst. Dabei wird wohl sowohl der Druck in der Arteria pulmonalis etwas anwachsen, wie es bei vermehrtem Zustrom von Blut zum rechten Herzen durch andere Stoffe erwiesen ist; es wird aber auch bei der Nachgiebigkeit der Lungengefässe eine Gefässerweiterung mit im Spiele sein, also auch eine etwas vermehrte Blutfülle der Lunge resultiren. Denn „der Zweck der wohlausgebildeten Gefässmusculatur“ der Lungen „dürfte wohl in Anpassung des Gefässlumens an reichlicheren und spärlicheren Blutzufluss zu suchen sein,“ wie Gerhardt[1]) sagt.

Fragen wir zum Schluss noch, ob sich die am Thier erhobenen Befunde auf den Menschen übertragen lassen, so ist zu bemerken, dass die Fleischfresser, denen der Mensch ja näher steht, auf Salz und Coffein ebenso reagiren wie das Kaninchen, nur graduell schwächer. Die Frage, ob die erkrankten Gefässe bei einem Blutsturz sich ebenso verhalten wie die angeschnittenen Lungengefässe des normalen Thieres, erübrigt sich bei der fehlenden Wirkung auf die Lungengefässe. Es kommen hier lediglich die Verhältnisse des Zustromes, der Rückstauung u. s. f. in

1) Gerhardt, Verhandlungen des XX. Congresses für innere Medicin. 1902. S. 336.



Betracht, und man nimmt allgemein an, dass die Kreislaufwirkungen der untersuchten Stoffe an Thier und Mensch gleichartig sind, wenigstens soweit Suprarenin, Chlorbarium, Hydrastinin, Kampfer, Secale und Amylnitrit in Frage kommen; nur bei der Digitalis liessen sich Zweifel geltend machen, um so mehr (s. o.), als bei Anwendung dieses Stoffes meistens Veränderungen der Circulation vorliegen, sodass der Einfluss der Digitalis auf die Lungenblutung je nach der Ursache der Kreislaufstörung ein verschiedener sein kann.

X. Zusammenfassung.

An mit Urethan oder Paraldehyd tief narkotisirten Kaninchen hat sich die Blutung einer mit oxalsaurem Na bespülten Lungenwunde, gemessen am Hb-Gehalt der Spülflüssigkeit, durch keines der untersuchten Mittel vermindern lassen. Dagegen steigert Amylnitrit in ganz geringfügigem Maasse die Blutung der Lungenwunde, wohl durch eine Rückstauung von Blut vom linken Vorhof aus. — Stark vermehrt wird die ausfliessende Blutmenge nach Eingabe von Suprarenin und $BaCl_2$, was jedenfalls auf Hebung der Blutströmung im grossen Kreislauf (in seiner Gesammtheit) beruht, offenbar weil der erhöhte Blutdruck durch die weniger oder gar nicht verengten Hirngefässe mehr Blut als vorher treibt. Ebenso verursacht Salz und Coffein durch Erweiterung der Nierengefässe einen vermehrten Zustrom zum rechten Herzen, wodurch der Blutkreislauf im ganzen beschleunigt wird und daher auch in der Lunge, welche einen Gesammtquerschnitt des Blutgefässsystems darstellt. Es blutet daher nach Salz und Coffein eine Lungenwunde stärker; bei unterbundenen Nieren bleibt die Vermehrung der Lungenblutung nach Salz und Coffein aus. — Ein Einfluss von Secale, Kampfer, Hydrastinin und Digitalis hat sich nicht gezeigt.

Wie bekannt, sind den Lungengefässen gegenüber die Gefässmittel des grossen Kreislaufes unwirksam; aber auch, wenn ein Mittel die Blutgefässe der Lunge verengern würde, so könnte man es zur Stillung einer Lungenblutung doch nicht verwenden, da die Lunge einen Gesammtquerschnitt der Blutbahn darstellt und daher eine Gefässverengerung in der Lunge die Blutdurchströmung daselbst nicht ändert, solange der Gesammtkreislauf nicht leidet.

Wenn auch die Lungenblutung sich durch kein Mittel vermindern lässt, so kann man eine andere gefundene Thatsache therapeutisch benutzen. Auf dem Wege der Vermehrung der Blutdurchströmung der Lunge durch Salz und Coffein könnte eine günstige Beeinflussung der Lungentuberculose stattfinden, wenn man in geeigneten Fällen in den diätetischen Vorschriften auf diese Punkte achtet.

Zu bemerken ist noch, dass im grossen Kreislauf die Blutung einer Wunde durch gefässverengernde Mittel verringert wird und dass an derselben Stelle eine schon gestillte Blutung durch die gleichen Stoffe wieder angefacht werden kann, wohl durch Herausquetschen von Blutgerinnseln.

Die künstliche Athmung wurde bei diesen Versuchen durch einen einfachen Apparat „Pendeltrichter“ unterhalten.



III.

Aus der II. med. Klinik der Universität Berlin.

Untersuchungen über das Complementbindungsvermögen präcipitirender Sera gegenüber unspecifischen Alkohol-extracten.

Von

Dr. **Bèla Molnár.**

Nachdem durch die Untersuchungen von Porges und Meier (1), sowie Landsteiner, Müller und Pötzl (2) festgestellt war, dass die luetischen Sera die Wassermann'sche Reaction nicht nur mit wässrigen Extracten luetischer Organe, sondern auch mit alkoholischen Extracten aus normalen menschlichen und thierischen Organen geben können, und nachdem durch weitere Untersuchungen derselben Autoren gefunden wurde, dass die wirksame Substanz in den lipoiden Substanzen, besonders dem Lecithin, zu suchen sei, entstand die Frage, ob die in diesem Phänomen zum Ausdruck kommenden Vorgänge specielle Eigenthümlichkeiten der luetischen Sera seien, oder ob es sich hierbei vielleicht um eine unspecifische Begleiterscheinung handelt, welche den luetischen Seris als Imminseris zukommt. Für die letztere Annahme scheinen Versuche zu sprechen, die von Weil und Braun (3) angestellt wurden. In diesen Untersuchungen fanden die genannten Autoren, dass eine Reihe von Immunseris, und zwar im speciellen Sera von Kaninchen, welche gegen Rinder-, Schweine-, Menschen- und Hundeeiweiss immunisirt waren, die Fähigkeit besassen, mit alkoholischen Organextracten eine Complementbindung zu geben. Weil und Braun ziehen daraus den Schluss, dass die Complementbindung mit den alkoholischen Extracten eine unspecifische Reaction sei, welche allen präcipitirenden Seris zukommt, während die Complementbindung mit den Eiweisssubstanzen eine specifische sei; sie sagen nämlich: „Demgegenüber zeigen unsere Versuche, dass auch gewöhnliche präcipitirende Kaninchensera diese Eigenthümlichkeiten aufweisen, indem sie in zweifacher Hinsicht Complement finden: einmal mit dem alkoholischen Organextract in nicht specifischer Weise, das andere Mal mit dem Eiweisskörper, welcher die specifische Antikörperbildung veranlasste, in specifischer Weise."

Bei der hohen principiellen Bedeutung, die dieser Frage für die theoretische Bewerthung der Wassermann'schen Reaction zukommt, ist



es auffallend, dass diese Angabe bisher nur von Micheli und Borelli (4) nachgeprüft worden ist. Micheli und Borelli konnten jedoch in ihren Untersuchungen, bei denen sie Sera von Kaninchen, welche sie gegen Menschenserum, Hühnereiweiss und Pferdeserum immunisirt hatten, sowie mit Serum von Menschen, denen mehrfache Injectionen von Pferdeserum gemacht worden war, keine Complementbindung mit wässrigen oder alkoholischen Organextracten finden, die sich irgendwie von den Resultaten, die man mit normalen Controlseris erhält, unterscheidet.

Angesichts dieses Widerspruches der vorliegenden Angaben unternahm ich es, auf Anregung von Herrn Dr. J. Citron durch eigene Versuche das vorliegende Problem zu klären. Meine Versuche wurden in der Weise angestellt, dass ich Kaninchen gegen Hühnereiweiss und Schweineserum immunisirte. Da es nun aus Angaben zahlreicher Autoren bekannt ist, dass normale Kaninchensera sehr häufig mit alkoholischen Extracten eine positive Complementbindung geben

Kaninchen No. 46.

Inactives Normalserum	Hühnereiweiss		Resultat nach $1/2$ Stunde Brutschrank
0,01	0,01	Hämolytisches System	complet
0,01	0,005		desgl.
0,01	0,001		desgl.
0,01	0,0005		desgl.
0,01	0,0001		desgl.
0,01	0,00001		desgl.
0,01	0,000001		desgl.
0,01	—		desgl.
—	0,01		desgl.
—	0,005		desgl.
—	—		desgl.

Inactives Normalserum	Alkoholisches Meerschweinchenherz-Extract		Resultat nach $1/2$ Stunde Brutschrank
0,1	0,2	Hämolytisches System	incomplet
0,1	0,1		desgl.
0,1	0,01		complet
0,2	—		desgl.
—	0,2		desgl.
—	0,1		desgl.
—	—		desgl.

Kaninchen „grau".

Schweineserum	Inactives Normalserum		Resultat nach 45 Minuten Brutschrank
0,01	0,01	Hämolytisches System	complet
0,005	0,01		desgl.
0,001	0,01		desgl.
0,0005	0,01		desgl.
0,0001	0,01		desgl.
0,01	—		desgl.
0,005	—		desgl.
—	0,02		desgl.
—	0,01		desgl.
—	—		desgl.

Alkoholisches Meerschweinchenherz-Extract	Inactives Normalserum		Resultat nach 40 Minuten Brutschrank
0,2	0,1	Hämolytisches System	fast complet
0,1	0,1		complet
0,05	0,1		desgl.
0,01	0,1		desgl.
0,1	—		desgl.
0,2	—		desgl.
—	0,2		desgl.
—	0,1		desgl.
—	—		desgl.

können, so wurde um dieser Fehlerquelle, die leicht zu Irrthümern Anlass geben kann, vorzubeugen, jedem für die Immunisirung bestimmten Kaninchen vor der ersten Injection Serum entnommen, und dieses Serum sowohl gegen ein alkoholisches Meerschweinchenherzextract, das sich in zahlreichen anderen Versuchen als gutes Antigensurrogat für die Wassermann'sche Reaction erwiesen hatte, sowie gegen die Eiweisssubstanz, welche für die Immunisirung bestimmt war, auf Complementbindungsvermögen geprüft. Bezüglich der hierbei verwendeten Technik verweise ich auf die zusammenfassende Darstellung Citron's in Kraus und Levaditi, Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung. Das zur Verwendung gelangende hämolytische System war Meerschweinchencomplement, Kaninchenimmunhämolysin und Hammelblut.

Kaninchen „weiss, Rücken roth“.

Hühner-eiweiss	Inactives Normalserum		Resultat nach 1/2 Stunde Brutschrank
0,01	0,01	Hämolytisches System	complet
0,005	0,01		desgl.
0,001	0,01		desgl.
0,0005	0,01		desgl.
0,0001	0,01		desgl.
0,00001	0,01		desgl.
0,000001	0,01		desgl.
—	0,01		desgl.
0,01	—		desgl.
0,005	—		desgl.
—	—		desgl.

Alkoholisches Meer-schweinchen-herz-Extract	Inactives Normalserum		Resultat nach 1/2 Stunde Brutschrank
0,2	0,1	Hämolytisches System	incomplet
0,1	0,1		desgl.
0,05	0,1		desgl.
0,01	0,1		complet
0,1	—		desgl.
0,2	—		desgl.
—	0,2		desgl.
—	0.1		desgl.
—	—		desgl.

Kaninchen „weiss, Rücken geschoren“.

Hühner-eiweiss	Inactives Normalserum		Resultat nach 1/2 Stunde Brutschrank
0,01	0,01	Hämolytisches System	complet
0,005	0,01		desgl.
0,001	0,01		desgl.
0,0005	0,01		desgl.
0.0001	0,01		desgl.
0,00001	0.01		desgl.
0,000001	0,01		desgl.
—	0,01		desgl.
0,01	—		desgl.
0,005	—		desgl.
—	—		desgl.

Alkoholisches Meer-schweinchen-herz-Extract	Inactives Normalserum		Resultat nach 1/2 Stunde Brutschrank
0,2	0,1	Hämolytisches System	incomplet
0,1	0,1		desgl.
0,01	0,1		complet
—	0,1		desgl.
0,2	—		desgl.
0,1	—		desgl.
—	—		desgl.



Kaninchen „grau, Kopf geschoren“.

Schweine-serum	Inactives Normalserum		Resultat nach $^1/_2$ Stunde Brutschrank
0,01	0.01	Hämolytisches System	complet
0,005	0,01		desgl.
0,001	0,01		desgl.
0,0005	0,01		desgl.
0,0001	0,01		desgl.
0,01	—		desgl.
0,005	—		desgl.
—	0,02		desgl.
—	0,01		desgl.
—	—		desgl.

Alkoholisches Meer-schweinchen-herz-Extract	Inactives Normalserum		Resultat nach $^1/_2$ Stunde Brutschrank
0,2	0,1	Hämolytisches System	incomplet
0,1	0,1		complet
0,05	0,1		desgl.
0,01	0,1		desgl.
0,1	—		desgl.
0,2	—		desgl.
—	0,2		desgl.
—	0,1		desgl.
—	—		desgl.

Kaninchen „weiss, Kopf geschoren“.

Hühner-eiweiss	Inaktives Normalserum		Resultat nach $^1/_2$ Stunde Brutschrank
0,01	0,01	Hämolytisches System	complet
0,005	0,01		desgl.
0,001	0,01		desgl.
0,0005	0,01		desgl.
0,0001	0,01		desgl.
0,00001	0,01		desgl.
0,000001	0,01		desgl.
—	0.01		desgl.
0,01	—		desgl.
0,005	—		desgl.
—	—		desgl.

Alkoholisches Meer-schweinchen-herz-Extract	Inactives Normalserum		Resultat nach $^1/_2$ Stunde Brutschrank
0,2	0,1	Hämolytisches System	incomplet
0,1	0,1		desgl.
0,01	0,1		complet
—	0,1		desgl.
0,2	—		desgl.
0,1	—		desgl.
—	—		desgl.

Es wurden dann den Thieren in Abständen von ungefähr 5 bis 10 Tagen Injectionen von Hühnereiweiss und Schweineserum gemacht, und dann, wenn das Serum in informativen Versuchen Präcipitation zeigte, die Complementbindung mit alkoholischen Meerschweinchenherz-extracten sowohl, wie mit dem entsprechenden Eiweissantigen wiederholt. In allen unseren Fällen zeigte sich übereinstimmend, dass während das Complementbindungsvermögen für das Eiweiss-antigen im Vergleich zu dem des normalen Serums desselben Thieres einen deutlichen Anstieg zeigte, das Verhalten gegen-über dem alkoholischen Extract vollkommen unverändert blieb.

Da nach den Untersuchungen von Wassermann und Citron (5) quantitative Bewerthungen der Complementbindungsreactionen streng genommen nur dann erfolgen können, wenn unter absolut gleichen Bedingungen gearbeitet wird, so legte ich besonderen Werth darauf, dass

das Normalserum des gleichen Thieres zusammen mit dem Immunserum gleichzeitig geprüft würde.

Kaninchen No. 46.

Hühner-eiweiss	Serum. Eine Versuchsreihe mit inactivem Normalserum und eine Versuchsreihe mit inactivem Immunserum		Resultat nach $^1/_2$ Stunde Brutschrank mit dem Normalserum	Resultat nach $^1/_2$ Stunde Brutschrank mit dem Immunserum
0,01	0,01	Hämolytisches System	complet	incomplet
0,005	0,01		desgl.	desgl.
0,001	0,01		desgl.	desgl.
0,0005	0,01		desgl.	desgl.
0,0001	0,01		desgl.	complet
0,00001	0,01		desgl.	desgl.
0,000001	0,01		desgl.	desgl.
—	0,01		desgl.	desgl.
0,01	—		desgl.	desgl.
0,005	—		desgl.	desgl.
—	—		desgl.	desgl.

Alkoholisches Meer-schweinchen-herz-Extract	Serum. Eine Versuchsreihe mit inactivem Normalserum und eine Versuchsreihe mit inactivem Immunserum		Resultat nach $^1/_2$ Stunde Brutschrank mit dem Normalserum	Resultat nach $^1/_2$ Stunde Brutschrank mit dem Immunserum
0,2	0,1	Hämolytisches System	incomplet	incomplet
0,1	0,1		desgl.	desgl.
0,01	0,1		complet	complet
—	0,1		desgl.	desgl.
0,2	—		desgl.	desgl.
0,1	—		desgl.	desgl.
—	—		desgl.	desgl.

Kaninchen „grau".

Schweine-serum	Serum. Eine Versuchsreihe mit inactivem Normalserum und eine Versuchsreihe mit inactivem Immunserum		Resultat nach 1 Stunde Brutschrank mit dem Normalserum	Resultat nach 1 Stunde Brutschrank mit dem Immunserum
0,01	0,01	Hämolytisches System	complet	incomplet
0,005	0,01		desgl.	desgl.
0,001	0,01		desgl.	fast 0
0,0005	0,01		desgl.	desgl.
0,0001	0,01		desgl.	desgl.
0,00001	0,01		desgl.	incomplet
0,000001	0,01		desgl.	desgl.
0,01	—		desgl.	complet
0,005	—		desgl.	desgl.
—	0,02		desgl.	desgl.
—	0,01		desgl.	desgl.
—	—		desgl.	desgl.



Alkoholisches Meer-schweinchen-herz-Extract	Serum. Eine Versuchsreihe mit inactivem Normalserum und eine Versuchsreihe mit inactivem Immunserum		Resultat nach 40 Minuten Brutschrank mit dem Normalserum	Resultat nach 40 Minuten Brutschrank mit dem Immunserum
0,2	0,1	Hämolytisches System	fast complet	fast complet
0,1	0,1		complet	complet
0,01	0,1		desgl.	desgl.
—	0,1		desgl.	desgl.
0,2	—		desgl.	desgl.
0,1	—		desgl.	desgl.
—	—		desgl.	desgl.

Kaninchen „weiss, Rücken roth“.

Hühner-eiweiss	Serum. Eine Versuchsreihe mit inactivem Normalserum und eine Versuchsreihe mit inactivem Immunserum		Resultat nach $^3/_4$ Stunde Brutschrank mit dem Normalserum	Resultat nach $^3/_4$ Stunde Brutschrank mit dem Immunserum
0,01	0,01	Hämolytisches System	complet	fast complet
0,005	0,01		desgl.	incomplet
0,001	0,01		desgl.	desgl.
0,0005	0,01		desgl.	desgl.
0,0001	0,01		desgl.	complet
0,00001	0,01		desgl.	desgl.
0,000001	0,01		desgl.	desgl.
—	0,01		desgl.	desgl.
0,01	—		desgl.	desgl.
0,005	—		desgl.	desgl.
—	—		desgl.	desgl.

Alkoholisches Meer-schweinchen-herz-Extract	Serum. Eine Versuchsreihe mit inactivem Normalserum und eine Versuchsreihe mit inactivem Immunserum		Resultat nach $^3/_4$ Stunde Brutschrank mit dem Normalserum	Resultat nach $^3/_4$ Stunde Brutschrank mit dem Immunserum
0,2	0,1	Hämolytisches System	incomplet	incomplet
0,1	0,1		desgl.	desgl.
0,01	0,1		complet	complet
—	0,1		desgl.	desgl.
0,2	—		desgl.	desgl.
0,1	—		desgl.	desgl.
—	—		desgl.	desgl.

Kaninchen „weiss, Rücken geschoren“.

Hühner-eiweiss	Serum. Eine Versuchsreihe mit inactivem Normalserum und eine Versuchsreihe mit inactivem Immunserum		Resultat nach $^1/_2$ Stunde Brutschrank mit dem Normalserum	Resultat nach $^1/_2$ Stunde Brutschrank mit dem Immunserum
0,01	0,01	Hämolytisches System	complet	incomplet
0,005	0,01		desgl.	desgl.
0,001	0,01		desgl.	desgl.
0,0005	0,01		desgl.	complet
0,0001	0,01		desgl.	desgl.
0,00001	0,01		desgl.	desgl
0,000001	0,01		desgl.	desgl.
—	0,01		desgl.	desgl.
0,01	—		desgl.	desgl.
0,005	—		desgl.	desgl.
—	—		desgl.	desgl.

Kaninchen „grau, Kopf geschoren“.

Schweine-serum	Serum. Eine Versuchsreihe mit inactivem Normalserum und eine Versuchsreihe mit inactivem Immunserum		Resultat nach $^1/_2$ Stunde Brutschrank mit dem Normalserum	Resultat nach $^1/_2$ Stunde Brutschrank mit dem Immunserum
0,001	0,01	Hämolytisches System	complet	incomplet
0,005	0,01		desgl.	fast complet
0,001	0,01		desgl.	complet
0,0005	0,01		desgl.	desgl.
0,0001	0,01		desgl.	desgl.
0,01	—		desgl.	desgl.
0,005	—		desgl,	desgl.
—	0,02		desgl.	desgl.
—	0,01		desgl.	desgl.
—	—		desgl.	desgl.

Alkoholisches Meer-schweinchen-herz-Extract	Serum. Eine Versuchsreihe mit inactivem Normalserum und eine Versuchsreihe mit inactivem Immunserum		Resultat nach $^1/_2$ Stunde Brutschrank mit dem Normalserum	Resultat nach $^1/_2$ Stunde Brutschrank mit dem Immunserum
0,2	0,1	Hämolytischee System	incomplet	incomplet
0,1	0,1		complet	complet
0,05	0,1		desgl.	desgl.
0.01	0,1		desgl.	desgl.
0,1	—		desgl.	desgl.
0,2	—		desgl.	desgl.
—	0,2		desgl.	desgl.
—	0,1		desgl.	desgl.
—	—		desgl.	desgl.



Kaninchen „weiss, Kopf geschoren“.

Hühner-eiweiss	Serum. Eine Versuchsreihe mit inactivem Normalserum und eine Versuchsreihe mit inactivem Immunserum		Resultat nach $^1/_2$ Stunde Brutschrank mit dem Normalserum	Resultat nach $^1/_2$ Stunde Brutschrank mit dem Immunserum
0,01	0,01	Hämolytisches System	complet	incomplet
0,005	0,01		desgl.	desgl.
0,001	0,01		desgl.	desgl.
0,0005	0,01		desgl.	complet
0,0001	0,01		desgl.	desgl.
0,00001	0,01		desgl.	desgl.
0,000001	0,01		desgl.	desgl.
—	0,01		desgl.	desgl.
0,01	—		desgl.	desgl.
0,005	—		desgl.	desgl.
—	—		desgl.	desgl.

Alkoholisches Meer-schweinchen-herz-Extract	Serum. Eine Versuchsreihe mit inactivem Normalserum und eine Versuchsreihe mit inactivem Immunserum		Resultat nach $^1/_2$ Stunde Brutschrank mit dem Normalserum	Resultat nach $^1/_2$ Stunde Brutschrank mit dem Immunserum
0,2	0,1	Hämolytisches System	incomplet	incomplet
0,1	0,1		desgl.	desgl.
0,01	0,1		complet	complet
—	0,1		desgl.	desgl.
0,2	—		desgl.	desgl.
0,1	—		desgl.	desgl.
—	—		desgl.	desgl.

Es bieten also unsere Versuche ebenso wie die von Micheli und Borelli keine Anhaltspunkte dafür, dass die Angaben von Weil und Braun zu Recht bestehen. Gegen die Annahme von Weil und Braun spricht auch die ausgedehnte klinische Erfahrung, die bei der Anstellung der Wassermann'schen Reaction mit den alkoholischen Surrogaten in der Klinik vielfach gemacht wurde.

Die zahlreichen Sera von Infectionskranken, bei denen wir neben den vorhandenen Agglutininen doch vielfach auch Bakterienpräcipitine vermuthen dürfen, zeigen, wie jetzt in grossen Versuchsreihen bereits schon festgestellt ist, niemals eine Complementbindung mit den alkoholischen Extracten, wenn nicht gleichzeitig der betreffende Patient auch luetisch ist, oder mindestens klinische Zeichen besitzt, die einen Verdacht auf Lues rechtfertigen.

Wenngleich nun unsere Versuche auch zu einem anderen Resultat, als die von Weil und Braun gelangten, so war doch noch die Möglichkeit zu erwägen, ob nicht bei der Immunisirung gegen Eiweiss complementbindende Substanzen auftreten, die gegen homologe Alkoholextracte wirksam sein könnten. Versuche von Levaditi und Mutermilch (6), in

denen gezeigt wurde, dass das Serum von Pferden, welche gegen Choleratoxin immunisirt waren, mit wässerig-alkoholischen Extracten von Choleravibrionen, nicht aber mit wässerig-alkoholischen Extracten anderer Bakterien positive Complementbindung geben, lassen daran denken, dass bei der Alkoholextraction eine specifische Componente mit in Lösung geht. Allem Anschein nach handelt es sich hierbei um specifische Eiweissgruppen, welche lipoidlöslich sind, und die dann bei der Alkoholextraction mit den Lipoiden zusammen in den Extract übergehen. Ich verweise diesbezüglich auf die Auffassung von dem Wesen des Luesantigens, wie sie Citron (7) und Wassermann (8) vertreten, sowie auf Versuche von L. Michaelis (9), aus denen hervorgeht, dass Lecithin, wenn es an Eiweiss gebunden ist, zwar seine Aetherlöslichkeit verliert, aber die Löslichkeit in Alkohol oder Chloroform beibehält, diese Löslichkeit aber gleichzeitig auf die ihm anhaftenden Stoffen theilweise überträgt, sodass der ätherische Extract zu wenig Lipoide, der alkoholische oder Chloroformextract auch Nichtlipoide enthalten kann. Die Lecithinversuche von Pick und Schwartz (10) sprechen im gleichen Sinn.

Ich fühlte mich demnach veranlasst, verschiedene Alkoholextracte und zwar von Meerschweinchenherz, Hühnereiweiss und Schweineherz gegen die Immunsera meiner Kaninchen zu prüfen. Wie aus den folgenden Protokollen ersichtlich ist, ergeben auch diese Versuche, soweit der entsprechende alkoholische Extract in Frage kommt, keine positive Resultate,

Kaninchen No. 46, immunisirt gegen Hühnereiweiss.

Alkoholisches Meerschweinchenherz-Extract	Inactives Immunserum		Resultat nach 1/2 Stunde Brutschrank
0,2	0,1	Hämolytisches System	incomplet
0,1	0,1		desgl.
0,05	0,1		complet
0,4	—		fast 0
0,2	—		complet
0,1	—		desgl.
Alkoholisches Hühnereiweiss-Extract			
0,2	0,1		desgl.
0,1	0,1		desgl.
0,05	0,1		desgl.
0,4	—		incomplet
0,2	—		complet
0,1	—		desgl.
Alkoholisches Schweineherz-Extract			
0,2	0,1		desgl.
0,1	0,1		desgl.
0,05	0,1		desgl.
0,4	—		incomplet
0,2	—		complet
0,1	—		desgl.
—	0,2		desgl.
—	0,1		desgl.
—	—		desgl.

indem keine specifische Differenz zwischen den den Immunseris entsprechenden und den übrigen Alkoholextracten in ihrem Verhalten festgestellt werden konnte.

Kaninchen „grau“, immunisirt gegen Schweineserum.

Alkoholisches Meerschweinchenherz-Extract	Inactives Immunserum		Resultat nach 1 Stunde Brutschrank
0,2	0,1	Hämolytisches System	fast complet
0,1	0,1		complet
0,05	0,1		desgl.
0,4	—		fast 0
0,2	—		complet
0,1	—		desgl.
Alkoholisches Hühnereiweiss-Extract			
0,2	0,1		desgl.
0,1	0,1		desgl.
0,05	0,1		desgl.
0,4	—		incomplet
0,2	—		complet
0,1	—		desgl.
Alkoholisches Schweineherz-Extract			
0,2	0,1		desgl.
0,1	0,1		desgl.
0,05	0,1		desgl.
0,4	—		incomplet
0,2	—		complet
0,1	—		desgl.
—	0,2		desgl.
—	0,1		desgl.
—	—		desgl.

Da unsere Reagensglasversuche nur negative Ergebnisse hatten, so blieb noch ein Weg übrig: das Thierexperiment. Bekanntlich hat Peritz (11) in seinen auf der Kraus'schen Klinik ausgeführten Experimenten gezeigt, dass die positive Wassermann'sche Reaction durch Lecithineinspritzungen abgeschwächt, respective zum Verschwinden gebracht werden kann. Nach Citron (12) handelt es sich hierbei im Gegensatz zu der anscheinend gleichen Wirkung des Quecksilbers doch um etwas ganz anderes. Das Quecksilber wirkt in der Weise, dass es den Reiz zur Neubildung der complementbindenden Substanzen (der Luesreagine Citron's) beseitigt, indem es das krankmachende Agens angreift, während durch das Lecithin in vivo ebenso wie in vitro die vorhandenen complementbindenden Substanzen nur abgesättigt werden. Wenn nun bei der Immunisirung neben den specifischen Substanzen, wie Weil und Braun es anzunehmen scheinen, unspecifische lipoide Substanzen entstehen würden, so müssten bei der Einspritzung von Lecithin die letzteren abgesättigt werden können, und es müsste dies bei der Complementbindung dann auch zum Ausdruck kommen. Aeussere Umstände verhinderten mich diese in Angriff genommene Experimente zu



Kaninchen „grau, Kopf geschoren“, immunisirt gegen Schweineserum.

Alkoholisches Meerschweinchenherz-Extract	Inactives Immunserum		Resultat nach 1/2 Stunde Brutschrank
0,2	0,1	Hämolytisches System	incomplet
0,1	0,1		complet
0,05	0,1		desgl.
0,4	—		fast 0
0,2	—		complet
0,1	—		desgl.
Alkoholisches Hühnereiweiss-Extract			
0,2	0,1		desgl.
0.1	0,1		desgl.
0,05	0,1		desgl.
0,4	—		incomplet
0,2	—		complet
0,1	—		desgl.
Alkoholisches Schweineherz-Extract			
0,2	0,1		desgl.
0,1	0,1		desgl.
0,05	0,1		desgl.
0,4	—		incomplet
0,2	—		complet
0,1	—		desgl.
—	0,2		desgl.
—	0,1		desgl.
—	—		desgl.

Kaninchen „weiss, Kopf geschoren“, immunisirt gegen Hühnereiweiss.

Alkoholisches Meerschweinchenherz-Extract	Inactives Immunserum		Resultat nach 1 Stunde Brutschrank
0,2	0,1	Hämolytisches System	incomplet
0,1	0,1		desgl.
0,05	0,1		complet
0,4	—		fast 0
0,2	—		complet
0,1	—		desgl.
Alkoholisches Hühnereiweiss-Extract			
0,2	0,1		desgl.
0,1	0,1		desgl.
0,05	0,1		desgl.
0.4	—		incomplet
0,2	—		complet
0,1	—		desgl.
Alkoholisches Schweineherz-Extract			
0,2	0,1		desgl.
0,1	0,1		desgl.
0,05	0,1		desgl.
0,4	—		incomplet
0,2	—		complet
0,1	—		desgl.
—	0,2		desgl.
—	0,1		desgl.
—	—		desgl.

Ende zu führen, so dass dieser Theil meiner Untersuchungen noch der Ergänzung bedarf. Jedoch machen es andere Versuche mindestens unwahrscheinlich, dass durch die Lecithineinspritzung echte Amboceptoren in erheblichem Maasse gebunden werden können. Dies zeigen Versuche, die ich in der Weise vornahm, dass ich einem Kaninchen, welches gegen Hammelblut immunisirt worden war, und dessen Serum in Bezug auf den hämolytischen Titer genau austitrirt worden war, Lecithin einspritzte. Nach der Einspritzung von Lecithin, konnte ich keine Differenz des Titers feststellen, wie die folgenden Protokolle lehren.

Kaninchen No. 18, immunisirt gegen Hammelblutkörperchen.
Versuch am 6. 2.

Inactives Serum in den Verdünnungen	Complement	5 proc. Hammelblutkörperchen-Aufschwemmung		Resultat nach 1 Stunde Brutschrank
1 : 100	0,1	1 ccm	In allen Röhren mit physiol. Kochsalzlösung auf 5 ccm aufgefüllt.	complet
1 : 300	0,1	1 „		desgl.
1 : 600	0,1	1 „		desgl.
1 : 900	0,1	1 „		incomplet
1 : 1200	0,1	1 „		desgl.
1 : 2000	0,1	1 „		0

Versuch am 8. 2., um 11 Uhr Vorm. Blutentnahme.

Inactives Serum in den Verdünnungen	Complement	5 proc. Hammelblutkörperchen-Aufschwemmung		Resultat nach 1 Stunde Brutschrank
1 : 100	0,1	1 ccm	In allen Röhren mit physiol. Kochsalzlösung auf 5 ccm aufgefüllt.	complet
1 : 200	0,1	1 „		desgl.
1 : 300	0,1	1 „		desgl.
1 : 400	0,1	1 „		desgl.
1 : 500	0,1	1 „		fast complet
1 : 600	0,1	1 „		desgl.
1 : 700	0,1	1 „		incomplet
1 : 800	0,1	1 „		desgl.
1 : 900	0,1	1 „		desgl.
1 : 1000	0,1	1 „		desgl.
1 : 1100	0,1	1 „		desgl.
1 : 1200	0,1	1 „		0

Um 11 Uhr Vorm. nach der Blutentnahme **0,2** g Lecithin Agfa subcutan.

Als Gesammtergebniss unserer Untersuchungen zeigte sich also, dass für die Annahme, dass es sich bei der Complementbindung luetischer Sera mit lipoiden Substanzen um eine unspecifische Begleiterscheinung aller Immunsera, speciell präcipitirender Sera handelt, keine genügenden Anhaltspunkte vorliegen.

Wir sind nicht in der Lage anzugeben, worauf die Differenzen zwischen unseren Resultaten und denen von Weil und Braun zurückzuführen sind. Auf Grund unserer eigenen Versuche müssen wir jedoch zu der Auffassung gelangen, dass es sich bei Lipoid-Complementbindung



Versuch am 8. 2., um 7 Uhr Nachm. Blutentnahme.

Inactives Serum in den Verdünnungen	Complement	5 proc. Hammel-blutkörperchen-Aufschwemmung		Resultat nach 1 Stunde Brutschrank
1 : 100	0,1	1 ccm	In allen Röhren mit physiol. Kochsalzlösung auf 5 ccm aufgefüllt.	complet
1 : 200	0,1	1 „		desgl.
1 : 300	0,1	1 „		desgl.
1 : 400	0,1	1 „		desgl.
1 : 500	0,1	1 „		fast complet
1 : 600	0,1	1 „		desgl.
1 : 700	0,1	1 „		incomplet
1 : 800	0,1	1 „		desgl.
1 : 900	0,1	1 „		desgl.
1 : 1000	0,1	1 „		desgl.
1 : 1100	0,1	1 „		desgl.
1 : 1200	0,1	1 „		0

Ergebniss: Nach 8 Std. (Lecithineinspritzung 0,2 subcutan) keine Aenderung des Hämolysintiters.

Versuch am 9. 2., um 11 Uhr Vorm. Blutentnahme.

Inactives Serum in den Verdünnungen	Complement	5 proc. Hammel-blutkörperchen-Aufschwemmung		Resultat nach 1 Stunde Brutschrank
1 : 100	0,1	1 ccm	In allen Röhren mit physiol. Kochsalslösung auf 5 ccm aufgefüllt.	complet
1 : 200	0,1	1 „		desgl.
1 : 300	0,1	1 „		desgl.
1 : 400	0,1	1 „		desgl.
1 : 500	0,1	1 „		fast complet
1 : 600	0,1	1 „		desgl.
1 : 700	0,1	1 „		incomplet
1 : 800	0,1	1 „		desgl.
1 : 900	0,1	1 „		desgl.
1 : 1000	0,1	1 „		desgl.
1 : 1100	0,1	1 „		desgl.
1 : 1200	0,1	1 „		desgl.

Um 11 Uhr Vorm. nach der Blutentnahme 0,2 Lecithin intravenös.

Versuch am 9. 2., um 5 Uhr Nachm. Blutentnahme.

Inactives Serum in den Verdünnungen	Complement	5 proc. Hammel-blutkörperchen-Aufschwemmung		Resultat nach 1 Stunde Brutschrank
1 : 100	0,1	1 ccm	In allen Röhren mit physiol. Kochsalzlösung auf 5 ccm aufgefüllt.	complet
1 : 200	0,1	1 „		desgl.
1 : 300	0,1	1 „		desgl.
1 : 400	0,1	1 „		desgl.
1 : 500	0,1	1 „		fast complet
1 : 600	0,1	1 „		desgl.
1 : 700	0,1	1 „		incomplet
1 : 800	0,1	1 „		desgl.
1 : 900	0,1	1 „		desgl.
1 : 1000	0,1	1 „		desgl.
1 : 1100	0,1	1 „		desgl.
1 : 1200	0,1	1 „		0

Ergebniss: Bei Wiederholung des Versuches mit der Abänderung, dass 0,2 Lecithin intravenös gegeben wurde, nach 6 Std. keine Differenz des Hämolysintiters.



um eine ganz specifische Eigenthümlichkeit handelt, die nur einer kleinen Gruppe von Krankheiten, im speciellen der Syphilis, zukommt.

Literatur.

1) Porges und Meier, Berl. klin. Wochenschr. 1907. No. 51 und 1908. No. 15.
2) Landsteiner, Müller und Pötzl, Wien. klin. Wochenschr. 1907. No. 50.
3) Weil und Braun, Wien. klin. Wochenschr. 1908. No. 2.
4) Micheli und Borelli, Rivista critica di clinica medica. 1908. No. 19 u. 20.
5) Wassermann und Citron, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie. 1907. Bd. IV.
6) Levaditi und Mutermilch, Comptes rendus de la Soc. de Biol. 1908. Tome LXIV. No. 9.
7) Citron, Vortrag in der Berl. med. Gesellsch. Berl. klin. Wochenschr. 1908. No. 10. Vereinsberichte.
8) Wassermann, XXIV. Congress f. innere Medicin. Wien. klin. Wochenschr. 1908. No. 21.
9) Michaelis, Discussion zum Vortrag von G. Klemperer. Verein f. innere Medicin. 2. 11. 1908.
10) Pick und Schwarz, Biochem. Zeitschr. 1909.
11) Peritz, Berl. klin. Wochenschr. 1908. No. 2.
12) Citron, Med. Klinik. 1908. No. 3.



IV.

Aus der II. med. Klinik der Charité.

Zur Bewerthung der Schmidt'schen Kernprobe.

Von

Dr. **A. Hesse** (Kissingen).

Die von Ad. Schmidt zuerst auf dem Congress für innere Medicin des Jahres 1904 publicirte Kernprobe soll zur Erkennung von Störungen in der äusseren Secretion des Pankreas dienen und beruht auf der vom Autor behaupteten Thatsache, dass die Kerne der Zellen vom Pankreassecrete, dagegen nicht vom Magensaft verdaut werden. Findet Schmidt in dem Fleischstück, das in einem Gazesäckchen eingeschlossen den Darm passirt hat (Passagezeit soll nicht unter 6 und nicht über 30 Stunden betragen) die Kerne wieder, so schliesst er auf Pankreasinsufficienz und zwar auf vollständige[1]). Fehlen dagegen die Kerne, so hat nach ihm das Pankreas functionirt.

Bei Gelegenheit von Nachprüfungen dieser Methode am Material der II. medicinischen Klinik und an mir selbst habe ich feststellen können, dass schon der normale Magensaft die Fähigkeit besitzt, die Kerne zu lösen und zu zerstören und zwar zuweilen bis auf den letzten Rest. Einzelne dieser Versuche wurden in vitro angestellt, indem vorschriftsmässig in Alkohol gehärtete und in ein Seidengazesäckchen eingeschlossene Fleischwürfel nach Entwässerung der Einwirkung eines filtrirten Magensaftes bei 37° C. ausgesetzt wurden. Schon nach 4—6 stündiger Einwirkung des Magensaftes ist der Fleischwürfel stark verkleinert und hat das Aussehen einer Gallertmasse angenommen. Bei der mikroskopischen Betrachtung nach Behandlung mit Essigsäure sehen die Muskelfasern gequollen aus, die Querstreifung ist noch vorhanden, die Kerne aber fehlen ganz oder sind nur noch vereinzelt vorhanden.

Andere Versuche wurden, um sich den normalen Verhältnissen noch mehr zu nähern, in der Weise angestellt, dass eins von den vorschrifts-

1) Schmidt, Die Functionsprüfung des Darmes. Wiesbaden. 1908.



mässig präparirten Säckchen an einem Seidenfaden befestigt und dann nach dem Mittagessen verschluckt wurde. Das Säckchen rückt unter Nachziehung des Fadens in den Magen und kann nach beliebig langer Zeit wieder herausgeholt werden. Auch bei dieser Versuchsanordnung erhielt ich das gleiche Resultat: die Kerne fehlten, je nachdem der Magensaft kürzer oder länger hatte einwirken können, entweder in den peripher gelegenen Muskelfasern des Fleischwürfels oder auch im Innern desselben. Immer waren sie schon nach 4 Stunden stark vermindert. Da es nun gar keinem Zweifel unterliegt, dass ein solches Säckchen, auch wenn es nicht durch den Faden festgehalten wird, sondern einfach verfüttert wird, vor Ablauf von 4—6 Stunden den Magen nicht verlässt, möglicher Weise sogar als unverdaulicher Fremdkörper noch länger in ihm verweilt, so findet die Kernauflösung beim Schmidt'schen Versuch schon im Magen statt und das Fehlen der Kerne in dem im Stuhl wiedergefundenen Säckchen beweist nichts für das Intactsein der Pankreasfunction.

Wie kommt nun die Auflösung der Kerne im Magen zu Stande?

Die Untersuchungen der letzten Jahre, vor allem Boldireff's[1]), haben festgestellt, dass Pankreassaft, Galle und Darmsaft in den Magen ergossen werden und zwar besonders bei fettreicher Kost, bei beträchtlicher Acidität des Mageninhalts und endlich bei andauerndem Hungern. Man könnte demnach zur Erklärung meiner Versuchsergebnisse daran denken, dass der Kernverlust auch innerhalb des Magens durch den regurgitirten Pankreassaft resp. durch das in ihm enthaltene Trypsin bewirkt sei. Nun hat es sich aber in allen Fällen um saure oder stark saure Magensäfte gehandelt und bei saurer Reaction büsst das Trypsin seine Wirksamkeit völlig ein.

Es bleibt demnach nur die Annahme, dass die Zersetzung der Kernsubstanz im Magen durch das Pepsin bewirkt wird, gerade wie die des Protoplasmas, und dass es sich um einen proteolytischen Vorgang handelt. Seit den Untersuchungen von Popoff[2]), Milroy[3]) und vor allem Umber's[4]) wissen wir, dass nicht nur das Trypsin, sondern ebenso das Pepsin Nucleoproteide zu spalten vermag. Die Nucleoproteide zerfallen dabei in lösliche Nucleinsäure und nucleinsäurefreie Albumosen.

Allerdings kann dieser peptische Vorgang nur bei saurer, am besten salzsaurer Beschaffenheit des Magensaftes vor sich gehen.

Anders liegen die Verhältnisse bei Erloschensein oder bei starker Herabsetzung der Magensaftsecretion (Achylia gastrica). Genau so wie hier die Peptonisirung des protoplasmatischen Eiweisses fehlt, bleiben auch die Kerne intact, und eine Einwirkung auf dieselben kann erst

1) Boldireff, Pflüger's Archiv. 1908. Bd. 121. S. 13, und Centralbl. f. d. ges. Phys. u. Path. d. Stoffw. 1908. Bd. III. S. 209.

2) Popoff, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1894. Bd. 18. S. 532.

3) Milroy, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1896. Bd. 22. S. 307.

4) Umber, Zeitschr. f. klin. Med. 1901. Bd. 43. S. 282.



dann erwartet werden, wenn sie mit Pankreassaft in Berührung kommen, wobei es gleichgültig ist, ob dieser Vorgang sich schon im Magen oder erst jenseits des Pylorus abspielt.

Bei derartigen Zuständen von Anacidität, aber auch nur bei diesen, würde das Erhaltenbleiben der Kerne bei Schmidt'scher Probe die Insufficienz des Pankreas, das Fehlen der Kerne die Tüchtigkeit des Pankreas beweisen.

Ueberall aber, wo die Magendrüsen normal oder zu stark secerniren, bedingt die sich auch auf die Kerne erstreckende Proteolyse zum Mindesten eine starke Einschränkung des diagnostischen Werthes der Kernprobe.



V.

Ueber die combinirte Einwirkung von Strychnin und Cocain auf das Rückenmark.

Von

Hans Aron (z. Z. in Manila) und **Max Rothmann** (Berlin).

Unter den Symptomen der Rückenmarkskrankheiten stehen die Veränderungen des Muskeltonus an erster Stelle. Bei einer grossen Reihe von Affectionen mit Erkrankungen der motorischen cerebrospinalen Bahnen, vor allem der Pyramidenbahnen, kommt es zu einer ausserordentlichen Steigerung desselben. Dieselbe drückt sich klinisch in der Form stärkerer Spasmen aus, die häufig mit wirklichen Lähmungen verbunden sind, oft aber auch durch ihre ausserordentliche Ausprägung die Lähmungserscheinungen nur vortäuschen, in Form der spastischen Pseudoparesen. Demgegenüber steht die Herabsetzung des Tonus, wie sie vor allem bei den Affectionen der hinteren Wurzeln in die Erscheinung tritt. Bei sehr lange dauernden ausgedehnten Degenerationen der hinteren Wurzeln, wie sie bei alten Fällen von Tabes dorsalis zur Entwickelung kommen, führt dann die enorm gesteigerte Hypotonie der Musculatur gleichfalls zu lähmungsartigen Erscheinungen, ohne dass die motorischen Elemente direct von der Erkrankung befallen wären. Man ist vielfach bemüht gewesen, diesen pathologischen Einwirkungen auf die an sich nicht erkrankten motorischen Vorderhornganglienzellen durch therapeutische Maassnahmen entgegenzuarbeiten, indem man versuchte, einerseits bei den Hypertonien durch Anwendung von Brompräparaten, Opiaten etc. den Tonus herabzusetzen, andererseits bei den hypotonischen Zuständen durch innerliche und subcutane Anwendung tonussteigernder Mittel, unter denen das Strychnin obenan stand, der ungenügenden Einwirkung der sensiblen Reize entgegenzuwirken. In beiden Fällen sind die Erfolge ganz ungenügende gewesen, da die auf dem Wege der innerlichen oder subcutanen Medication anwendbaren Dosen nur eine sehr geringe Einwirkung in der erwünschten Richtung entfalten konnten.

Durch die Einführung der Quincke'schen Spinalpunktion in die Praxis ist in neuester Zeit die Anwendung von Medicamenten auf dem Wege der directen Einführung in die Cerebrospinalflüssigkeit möglich geworden. Die intradurale Anwendung des Cocains zur Analgesirung des Rückenmarks durch Bier, als Ersatz der allgemeinen Narkosen, hat sich allgemeines Bürgerrecht in der Medicin erworben. Geht bei den



nothwendigen Dosen der hierzu verwandten Präparate, des Cocain, Novocain, Stovain etc., gewöhnlich mit der Aufhebung der Sensibilität eine Parese der Extremitäten von kürzerer Dauer einher, so zeigte Goldscheider[1]), dass bei Anwendung geringerer Dosen von Stovain (0,4—0,6 ccm einer 10proc. Lösung) die hypertonischen Pseudoparesen temporär durch Aufhebung der Spasmen völlig beseitigt werden können. Es gelang ihm, einem anscheinend an spastischer Paraplegie leidenden Manne derart stundenweise die freie Beweglichkeit der Beine zu verschaffen. Der eine von uns hat wiederholt eine derartige temporäre Aufhebung der Spasmen auf diesem Wege erzielen können.

Demgegenüber ist der Weg, die Hypotonien durch intradurale Injection von tonussteigernden Medicamenten, wenn auch nur vorübergehend, zu bessern, bisher nicht beschritten worden. Es hängt dies damit zusammen, dass die hier in Frage kommenden Mittel, das Strychnin und die ihm verwandten Stoffe, stark krampferregende Eigenschaften besitzen. Doch wies Corning[2]) bereits 1885 daraufhin, dass das Strychnin, einem Frosche intradural injicirt, weit schneller und in viel kleineren Dosen wirkt, als bei der gewöhnlichen subcutanen Application; er nahm aber mit Harley an, dass das Strychnin auch hier auf dem Wege der Blutgefässe des Rückenmarks und nicht direct auf die Rückenmarkssubstanz einwirkt. Lewandowsky[3]) hat dann die Einwirkung des Strychnins bei intraduraler Injection nach Freilegung der Dura an Hund und Hammel genauer studirt. Er fand, dass so die typischen Strychninkrämpfe bei $^1/_{10}$ der Dosis, die von der Blutbahn aus wirksam ist, auftreten und zwar bereits im Verlauf weniger Minuten, so dass er directe Einwirkung des Giftes auf das Centralnervensystem annahm. Es fragt sich nun, ob bei einer Verminderung des Tonus, wie sie z. B. durch Schädigung der hinteren Wurzeln bewirkt wird, die Strychninwirkung nicht wesentlich verändert ist, ja vielleicht überhaupt nur nach der tonisirenden Seite hin sich geltend macht.

Dass nach völliger Durchtrennung der hinteren Wurzeln das Strychnin seine tetanisirende Wirksamkeit auf das Rückenmark nicht entfalten kann, haben bereits Claude-Bernard und Hermann Meyer[4]) nachgewiesen. Auch nach Entfernung der Hinterstränge konnte Verworn[5]) keinen Strychnintetanus erhalten.

Nach diesen Erfahrungen scheint die Annahme berechtigt, dass bei ausgedehnter Schädigung der hinteren Wurzeln, wie sie bei der Tabes besteht, die toxische Wirkung des Strychnins auf das Rückenmark

1) Goldscheider, A., Bemerkung zur Diagnose und Therapie spastischer Pseudoparalysen. Therapie d. Gegenw. Dec. 1905. S. 529.

2) Corning, J. Leonhard, Spinal anaesthesia and local medication of the cord. New York Med. Journ. 1885. Bd. 42. p. 483.

3) Lewandowsky, M., Zur Lehre von der Cerebrospinalflüssigkeit. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 40. S. 480.

4) Meyer, Hermann, Ueber die Natur des durch Strychnin erzeugten Tetanus. Zeitschr. f. rationelle Med. 1846. Bd. V.

5) Verworn, Max, Zur Kenntniss der physiologischen Wirkungen des Strychnins. Archiv f. Anat. u. Phys., phys. Abth. 1900. S. 385.



wesentliche Abschwächung erfahren dürfte. Trotzdem liegen aus begreiflichen Gründen Versuche beim Menschen nach dieser Richtung bisher nicht vor, obwohl die grosse Zahl der Tabiker mit schweren Hypotonien ein derartiges tonussteigerndes Mittel für die Praxis als äusserst bedeutungsvoll erscheinen lässt. Die krampferregenden Wirkungen des Strychnins haben hier abschreckend gewirkt. Es erschien daher wünschenswerth, auf experimentellem Wege ein Bild von den Wirkungen des intradural injicirten Strychnins auf das Rückenmark bei geschädigten hinteren Wurzeln zu gewinnen. Da der Duralsack hierzu nicht geöffnet werden durfte, so war es nicht möglich, die hinteren Wurzeln direct zu schädigen. Dagegen schien der Weg aussichtsvoll, zunächst die Leitung der hinteren Wurzeln durch intradurale Injection von Cocain stark zu schädigen und dann die Strychninwirkung auf das derart in seiner sensiblen Leitung schwer behinderte Rückenmark zu prüfen.

Zu diesen Versuchen verwandten wir in der Regel Hunde[1]). Die intraduralen Injectionen wurden ohne Narkose bei stark gekrümmter Wirbelsäule zwischen dem 3. und 4. oder 4. und 5. Lendenwirbel ausgeführt. Da beim Hunde das Rückenmark nicht wie beim Menschen am 1. Lendenwirbel aufhört, sondern bis in den Sacralcanal herabreicht, so ist die Möglichkeit einer Stichverletzung des unteren Rückenmarkabschnittes dabei vorhanden. In der That haben wir einige Male leichte Schädigungen eines Hinterbeines dauernd zurückbleiben sehen, die offenbar die Folge einer solchen Läsion waren. Für den Ablauf der Experimente war dies jedoch ohne Bedeutung.

I. Versuche an Hunden.

1. Reine Cocainwirkung.

Versuch I. Braungelber Spitz, Gewicht ca. 5000 g. Intradurale Injection von 0,02 Cocain. mur. in $1\frac{1}{2}$ proc. Lösung. Nach ca. 2 Minuten besteht vollständige Aufhebung der Schmerzempfindung an den Hinterbeinen und am Schwanze bei vollständiger schlaffer Lähmung der Hinterbeine. Die Vorderbeine bleiben in Sensibilität und Motilität normal, so dass der Hund wie ein rückenmarksdurchschnittenes Thier mit nachschleifendem Hinterkörper läuft. Die Lähmung hält ca. 1 Stunde an, bessert sich dann allmählich. Die Schmerzempfindung ist ca. 2 Stunden aufgehoben. Erst nach ca. 4 Stunden macht der Hund einen normalen Eindruck.

Versuch II. Demselben Hund wird 14 Tage später bei vollkommen normalem Befund 0,015 Cocain. mur. intradural injicirt. Nach 2 Minuten macht der Hund noch einen normalen Eindruck, nach 3 Minuten beginnt die Schmerzempfindung nachzulassen. Nach 4 Minuten ist die Schmerzempfindung an den Hinterbeinen und am Schwanz völlig aufgehoben. Der Hund kann sich aufrichten, läuft aber mit leicht einknickenden

1) Die Versuche sind im physiologischen Institut der Thierärztlichen Hochschule in Berlin ausgeführt worden.

paretischen Hinterbeinen umher. Patellarreflexe fehlen. Nach 20 Minuten bessert sich der Gang, ist nach $1/2$ Stunde normal. Die Aufhebung der Schmerzempfindung und der Reflexe hält ca. 1 Stunde an. Während der ganzen Zeit starke Erection des Penis.

2. Reine Strychninwirkung.

Versuch III. Kleiner brauner Spitz, Gewicht ca. 4500 g. Intradurale Punction zwischen 3. und 4. Lendenwirbel. Es entleert sich reichlich Lumbalflüssigkeit. Injection von 0,001 Strychnin. nitric. in einer Lösung von 0,01 : 10,0.

Bereits nach $1/2$ Minute kommt es zu Krämpfen mit starker tetanischer Contractur der Strecker der Hinterbeine, gleich darauf auch der Vorderbeine. Zugleich krampfhafte Entleerung von Koth und Urin. Der Hund liegt schwer cyanotisch da mit starker Anspannung aller Muskeln des Körpers, mit völlig steifen Gliedern. Jede leichte Erschütterung wird mit heftigem Zusammenzucken des ganzen Körpers beantwortet. Dabei scheint die Schmerzempfindung aufgehoben zu sein. Bald darauf kommt es zu clonischen Zuckungen im Nacken- und Kopfgebiet. Conjunctival- und Cornealreflexe sind erhalten. Dagegen reagiren die ziemlich weiten Pupillen auf Lichteinfall garnicht. Der Hund scheint nicht zu sehen. In dieser Weise bleibt der Zustand ca. 40 Minuten; dabei ist die Athmung stark dyspnoisch, die Herzaction nicht beschleunigt, ca. 60—70, leicht arhythmisch. Nach ca. $3/4$ Stunde bessert sich die Athmung; das Herz schlägt regelmässig, aber schnell (ca. 200 in der Minute). Der Hund liegt regungslos mit steifen Extremitäten; jede Berührung des Hundes löst erneute Zuckungen aus. Die Reaction auf Gesichtseindrücke kehrt allmählich wieder. Die Reaction auf Schmerzreize ist noch völlig aufgehoben. Erst nach $1\,1/2$ Stunden erhebt sich der Hund, läuft mit spastisch-paretischen Hinterbeinen. Am nächsten Tage ist er völlig normal.

Versuch IV. Braungelber Spitz, Gewicht ca. 4000 g. Intradurale Punction zwischen 2. und 3. Lumbalwirbel. Nach Abfluss einiger Tropfen von Cerebrospinalflüssigkeit Injection von 0,0005 Strychn. nitr. Nach ca. $3/4$ Minuten starke tetanische Streckung und Erhebung des Schwanzes. Gleich darauf werden die Hinterbeine steif nach hinten gestreckt. Im ganzen Hinterkörper und kurz darauf in schwächerem Grade auch im Vorderkörper treten tetanische Zuckungen und clonische Krämpfe auf. Im Nacken- und Kopfgebiet kommt es nur zu leichteren Zuckungen. Der Hund liegt laut hechelnd da mit herausgestreckter Zunge und starkem Speichelfluss. Bei jedem Bewegungsversuch verstärken sich die Krämpfe, ebenso bei jeder stärkeren Erschütterung. Der Hund hat dauernd Gesichtseindrücke. Die Patellarreflexe sind ausserordentlich gesteigert; Beklopfen der Quadricepssehne löst Zuckungen des ganzen Körpers aus. Es kommt zu krampfhaften Blasenentleerungen. Die Schmerzempfindung ist abgeschwächt, aber nicht völlig erloschen. Nach ca. 1 Stunde kommt es zum Nachlassen der Erscheinungen. Nach ca. 2 Stunden besteht nur noch eine mässige spastische Parese der Beine beim Laufen.



3. Cocain-Strychnin-Versuche.

Versuch V. Kleiner brauner Spitz, Gewicht ca. 4000 g.

1. Intradurale Injection von 0,015 Cocain. mur. Nach 4 Minuten ist Parese und Analgesie der Hinterbeine und des Schwanzes eingetreten. Hund läuft mit ataktischen oft einknickenden Hinterbeinen umher. Bereits nach 15 Minuten macht sich eine Besserung des Ganges bemerkbar; doch bleibt die Schmerzempfindung aufgehoben.

2. Nach 35 Minuten intradurale Injection von 0,0005 Strychn. nitr. Der Hund wird nach 3 Minuten etwas unruhig, hechelt stark nach geringen Bewegungen. Im übrigen ist keine Einwirkung des Strychnins zu constatiren. Die Analgesie hält ca. $^1/_2$ Stunde an und klingt dann ab.

Versuch VI. Jagdhund, Gewicht ca. 9000 g.

1. Intradurale Injection von 0,02 Cocain. mur. zwischen 2. und 3. Lumbalwirbel. Es tritt nach ca. 2 Minuten geringe Ataxie und herabgesetzte Schmerzempfindung der Hinterbeine bei starker Erection auf. Nach ca. 10 Minuten nochmalige intradurale Injection von 0,03 Cocain. mur. zwischen 3. und 4. Lumbalwirbel. Der Einstich wird nicht empfunden. Sofort tritt starke Parese der Hinterbeine und Aufhebung der Schmerzempfindung an den Hinterbeinen auf. Nach 1 Minute sind die Hinterbeine und die hintere Rückenmuskulatur total gelähmt; doch sind sie nicht völlig schlaff. Die Schmerzempfindung ist mindestens bis zum untern Rippenbogen aufgehoben. Die Vorderbeine zeigen eine Andeutung von Ataxie bei wenig herabgesetzter Schmerzempfindung.

2. 20 Minuten nach der 2. Cocaininjection werden 0,00075 Strychn. nitric. zwischen 3. und 4. Lumbalwirbel in linker Seitenlage intradural injicirt. Der Hund ist sofort sehr unruhig, bekommt zuerst fibrilläre Zuckungen im Gebiet der Hinterbeinmuskulatur, mit leichten tonischen Streckkrämpfen derselben. Gleich darauf kommt es zu schlagenden Bewegungen der gelähmten Hinterbeine in Streckstellung. 2 Minuten später zeigen die gestreckten Hinterbeine andauernde clonische Muskelzuckungen. In den Vorderbeinen kommt es jetzt zu leichten clonischen Krämpfen und Zittern der Muskulatur. Der Hund liegt mit stark nach rechts gekrümmter Wirbelsäule, so dass der Kopf an die Hinterbeine kommt. Die stark spastisch gestreckten Vorderbeine sind nach links gerichtet, die Hinterbeine sind trotz andauernder clonischer Zuckungen und leichter Spasmen ohne grössere Anstrengung passiv zu beugen. 10 Minuten nach der Injection werden Kopf- und Halsmuskulatur auch von clonischen Zuckungen ergriffen, die jetzt den ganzen Körper befallen haben. Nur der Schwanz bleibt völlig schlaff und bewegungslos. Nach 15 Minuten sind die Spasmen der Hinterbeine etwas stärker geworden, bleiben aber weit hinter denen der Vorderbeine zurück. Auch der Schwanz zeigt jetzt leichte Spannung. Die clonischen Krämpfe sind im Abklingen. Dabei ist es auffällig, dass starker Druck auf die Hinterbeine jedesmal die clonischen Krämpfe des ganzen Körpers aufhebt, während Druck auf die Vorderbeine nicht derart wirkt. Nach 20 Minuten beginnt der Hund sich activ zu bewegen; er vermag die Hinterbeine aufzustellen, während die Vorderbeine noch nicht aufgerichtet werden können. Nach $1^1/_2$ Stunden

ist der Hund völlig normal. Strychnin- und Cocainwirkung sind gänzlich abgeklungen.

Versuch VII. Kleiner brauner Hund, Gewicht ca. 3500 g.

1. Injection von 0,025 Cocain. mur. zwischen 3. und 4. Lumbalwirbel. Nach 2 Minuten Hinterbeine paretisch mit starker Herabsetzung der Schmerzempfindung. Nach 3 Minuten starke, leicht spastische Lähmung der Hinterbeine mit totaler Aufhebung der Schmerzempfindung, desgleichen des Schwanzes. Die Vorderbeine sind anscheinend normal. Starke Erection.

2. 5 Minuten darauf intradurale Injection von 0,0004 Strychn. nitr. Ausser einer geringen Steifigkeit der Wirbelsäule macht sich keine Wirkung bemerkbar. 10 Minuten danach nochmalige intradurale Injection von 0,0005 Strychn. nitr. 5 Minuten später beginnt tetanische Streckung der Vorderbeine, der die der Hinterbeine nach 1 Minute nachfolgt. Die tetanische Streckung der Vorderbeine ist viel stärker als die der Hinterbeine, die sich ohne grosse Anstrengung passiv beugen lassen. Erst nach ca. 10 Minuten kommt es zu leichten clonischen Zuckungen in Hals- und Nackenmuskulatur. Die Streckung der Hinterbeine wird intensiver. Nach 15 Minuten wird auch der Schwanz deutlich spastisch. Dabei scheint die Analgesie fortzubestehen. Nach 1 Stunde läuft der Hund mit spastisch-paretischen Hinterbeinen umher. Nach 2 Stunden völlig normal.

Versuch VIII. Jagdhund 9000 g.

1. Intradurale Injection von 0,03 Cocain. mur. Es tritt fast plötzlich Lähmung und Aufhebung der Schmerzempfindung an Schwanz und Hinterbeinen auf.

2. Nach 20 Minuten Injection von 0,0005 Strychn. nitr. Zuerst anscheinend keine Wirkung. Erst nach 20 Minuten treten leichte Spasmen der Vorderbeine auf, denen einige Minuten später leichte Zuckungen und spastische Streckkrämpfe der Hinterbeine folgen. Es besteht starke Uebererregbarkeit des ganzen Körpers, auch der Hinterbeine. Auch an den letzteren ist eine mässige Schmerzempfindung nachweisbar. Nach ca. $1^1/_4$ Stunde ist der Hund völlig normal.

Versuch IX. Kleine weisse Hündin, Gewicht ca. 4000 g.

1. Intradurale Injection zwischen 2. und 3. Lumbalwirbel von 0,015 Cocain. mur. 1 Minute darauf ist der Hinterkörper schlaff gelähmt und gefühllos bei intactem Vorderkörper.

2. 14 Minuten später Injection von 0,00025 Strychn. nitr. an derselben Stelle. Es tritt sofort Strecktonus der vorderen Extremitäten und des Nackens mit Drehung des Kopfes nach rechts ein. Der Hinterkörper bleibt schlaff gelähmt, zeigt aber Steigerung der Reflexerregbarkeit; bei jedem stärkeren Aufstossen auf den Boden treten Zuckungen der Hinterbeine auf. Sonst bestehen keine Zuckungen oder Krämpfe in denselben.

Da der Strecktonus der Vorderbeine abklingt und weiter keine Erscheinungen auftreten, so werden nach 20 Minuten nochmals 0,00025 Strychn. nitric. injicirt. Es kommt sofort wieder zu stärkerem Strecktonus der Vorderbein- und Nackenmuskulatur. Kurz darauf zeigt sich



auch eine tonische Streckung der Hinterbeine, weniger des Schwanzes. Nach 2 Minuten kommt es zu krampfhaften Zuckungen in Vorderbein- und Nackenmuskulatur bei geöffnetem Mund und total erweiterten Pupillen. Das Sensorium erscheint frei; die Sehnen- und Augenlidreflexe sind intact. Die hinteren Extremitäten bleiben frei von Krämpfen. Nach ca. 20 Minuten kommt es zu allmählichem Nachlassen der krampfhaften Zuckungen im Vorderkörper. Die Athmung bleibt dauernd normal. Nach ca. 25 Minuten treten leichte clonische Zuckungen im Schwanz mit häufigen Ruhepausen auf. Die Hinterbeine liegen im Strecktonus; Vorderbeine und Kopf zeigen von Zeit zu Zeit krampfhafte stärkste Streckspasmen. Eine halbe Stunde nach der letzten Strychnininjection ist die Sensibilität am Hinterkörper noch erloschen; der Vorderkörper ist normal empfindlich. Der Hund schreit bisweilen auf. In den Vorderbeinen treten schwache active Bewegungen auf, ohne dass der Hund sich aufrichten kann. Es kommt noch immer zu ruckweisen Zuckungen des ganzen Körpers. In der Hüftmuskulatur zeigen sich ganz schwache clonische Zuckungen. Nach $^3/_4$ Stunden macht der Hund Laufversuche, bei denen die Vorderbeine im spanischen Tritt aufgesetzt werden, der Hinterkörper steif und unbeweglich nachgeschleppt wird. Nach solchen Anstrengungen kommt es noch zu stärkeren Krämpfen. Der Hund liegt dann im Strecktonus aller 4 Extremitäten ruhig da, zeigt nur selten clonische Zuckungen im Schwanz. Der Kopf bleibt völlig ruhig und unbeweglich. Nach weiteren 5 Minuten kann sich der Hund in Folge der Steifigkeit der gelähmten Hinterbeine auf allen Vieren aufrecht halten. Allmählich gleiten die Hinterbeine nach hinten fort und bleiben in dieser Stellung im Strecktonus stehen. Dabei kommt es bisweilen zum Ueberschlagen nach hinten. Einige Minuten später ist das Gefühl zuerst in den Hinterbeinen, dann auch im Schwanz wiedergekehrt. Der Hund kann einige Schritte machen. 2 Stunden nach der Cocaininjection ist er völlig normal.

Versuch X. Kleine gelbe Hündin, Gewicht ca. 3500 g.

1. Intradurale Injection von 0,012 Cocain. mur. zwischen 2. und 3. Lumbalwirbel. Sofort schlaffe Lähmung der Hinterbeine und des Schwanzes mit Aufhebung der Schmerzempfindung.

2. 7 Minuten später intradurale Injection von 0,00025 Strychn. nitr. in derselben Höhe. 1 Minute darauf deutliche Erhöhung des Tonus der Hinterbeine. Der Schwanz zeigt active Bewegungen. Leichte Steifigkeit der Vorderbeine. Kurz darauf ist der Strecktonus der Hinterbeine ausgeprägt; dieselben liegen etwas nach vorn gestreckt. Dabei ist die Schmerzempfindung im Hinterkörper erloschen.

3 Minuten nach der Injection kann der Hund sich bereits, aufgestellt, in Folge der Steifigkeit der Hinterbeine längere Zeit auf allen Vieren halten. Beim Laufversuch sind die Hinterbeine steif gestreckt, werden in dieser Haltung kurze Zeit nachgeschleppt. Beim Stehen kommen die Füsse der Hinterbeine häufig auf das Dorsum zu stehen. Am rechten Hinterbein lebhafte Zuckungen beim Beklopfen der Knochen, am linken garnicht. Bei Beklopfen des rechten Oberschenkels Adductionsbewegung beider Beine. Bei Klopfen auf den Boden



starke Zuckungen. Der Hund schreit dann auf. Es bestehen offenbar Parästhesien in Beinen und Schwanz, in die der Hund zu beissen sucht. Die Vorderbeine sind frei beweglich. Nach weiteren 15 Minuten zeigt das linke Hinterbein geringe active Bewegung bei mässiger Steifigkeit. Das rechte Hinterbein ist noch ziemlich stark spastisch. Bei Laufversuchen wird das linke Hinterbein bereits etwas mitbewegt. Es kommt jetzt zu leichten krampfartigen Zuckungen im Schwanz, der nach hinten und rechts steif abgezogen ist. Es bestehen zweifellos Schmerzen in Hinterbeinen und Schwanz bei leichten fibrillären Zuckungen. Die Schmerzempfindung auf äussere Reize in Hinterbeinen und Schwanz kehrt dagegen erst $^1/_2$ Stunde nach der Cocaininjection wieder. Die Vorderbeine bleiben frei. $^1/_4$ Stunde darauf ist der Hund bis auf eine leichte Parese des linken Hinterbeins (Einstichverletzung) normal.

4. Strychnin-Cocain-Versuch.

Versuch XI. Gelbe Hündin, Gewicht ca. 3500 g.

1. Intradurale Injection von 0,00025 Strychn. nitr. Sofort heftige Schmerzäusserung des Hundes. Nach 1 Minute schwerer Streckkrampf zuerst der hinteren, dann der vorderen Extremitäten, zuletzt der Halsmuskulatur. Starker Trismus, clonische Zuckungen im Gesicht. Hund liegt völlig steif da. Die Pupillen sind maximal erweitert. Nach ca. 14 Minuten löst sich der Streckkrampf; leichte clonische Zuckungen bestehen im ganzen Körper. 5 Minuten später kann sich der Hund etwas erheben; er hat entschieden Schmerzen in Hinterbeinen und Schwanz, da er nach diesen Körpertheilen zu beissen sucht. Er rollt bei Aufstehversuchen leicht nach rechts herum bei starker Steifigkeit der Wirbelsäule. Auf Druck der Haut oder Erschütterung des Bodens kommt es zu Zuckungen und allgemeinen Krämpfen. $^1/_2$ Stunde nach der Injection steht der Hund sicher auf, bei deutlicher Steifigkeit aller 4 Extremitäten und des Schwanzes und Parästhesien in den Hinterbeinen; er kann einige Schritte laufen. Die starke Strychninerregbarkeit besteht noch fort.

2. Es werden jetzt 0,012 Cocain. mur. intradural injicirt. Sofort kommt es zur Parese der Hinterbeine und der Rückenmuskulatur, so dass der Hund nicht im Stande ist, sich aufzurichten. Nach 1 Minute ist der ganze Hinterkörper schlaff gelähmt und analgetisch. An den Vorderbeinen besteht mässige Steifigkeit; bei stärkeren Reizen kommt es hier noch zu Strychninkrämpfen. Nach 5 Minuten ist der Hinterkörper noch absolut schlaff und empfindungslos; an den Vorderbeinen ist die Strychninwirkung in der Abnahme. Nach 10 Minuten kann der Hund mit unter den Leib gezogenen Hinterbeinen sitzen; doch sind die letzteren noch immer stark paretisch und empfindungslos. An den Vorderbeinen ist die Strychninwirkung fast ganz verschwunden. Nach 15 Minuten läuft der Hund unter Nachschleifen der stark paretischen Hinterbeine. Beim Aufstellen knicken die letzteren ein. Strychninwirkung nicht mehr nachweisbar; ca. $^3/_4$ Stunden nach der Cocaininjection ist der Hund in Motilität und Sensibilität wieder normal.



II. Versuche an Kaninchen.

1. Kräftiges Kaninchen. Intradurale Injection von 0,0075 g Cocain. mur. Sehr rasch auftretende motorische Lähmung und Anästhesie der Hinterbeine. Nach ca. 1 Stunde rasches Schwinden der Erscheinungen. Vorderkörper ohne Störungen.

2. Braunschwarzes starkes Kaninchen.

a) Intradurale Injection von 0,015 Cocain. mur. Rasche Lähmung und Anästhesie der Hinterbeine. In den nächsten Minuten deutlich zunehmende Parese der Vorderbeine.

b) Intradurale Injection von 0,0005 Strychn. nitric. Nach ca. 5 Minuten tritt erst leichte tetanische Streckung der Vorderbeine mit anschliessenden leichten Krämpfen derselben auf. Die Hinterbeine bleiben in schlaffer Lähmung. Aber bereits nach 10 Minuten lässt sich eine leichte active Contraction der Hinterbeine constatiren. Gleich darauf nimmt das Thier seinen Hüpfgang auf, dabei die Hinterbeine ataktisch bewegend. 15 Minuten nach der Strychnininjection kommt es bei Reizung der Hinterbeine zu schwachen krampfartigen Zuckungen, die bei Reizung der Vorderbeine sofort sehr lebhaft auftreten. Von Zeit zu Zeit in den Vorderbeinen krampfartige Gehbewegungen, die in den Hinterbeinen nur angedeutet sind. Das Thier ist deutlich erregt. Vom glatten Tisch kommt es mit den Beinen nicht in die Höhe. 20 Minuten nach der Strychnininjection werden die Hinterbeine activ und reflectorisch bewegt. Die Sehnenreflexe sind vorhanden. Allmählich macht sich eine deutliche Strychninwirkung in den Hinterbeinen bemerkbar, in denen es zu leichten Krämpfen kommt. Dieselbe klingt im Verlauf einer halben Stunde vollkommen ab.

Uebersehen wir die ganze Reihe der Versuche, so ergeben zunächst die reinen Strychnin- oder Cocaininjectionen im wesentlichen die bereits bekannten Verhältnisse. Die intraduralen Injectionen haben wir beim Hunde am sichersten bei starker Krümmung des Hinterkörpers ausgeführt. Da das Rückenmark bei den Hunden bis in den Sacralcanal hinabreicht, so lässt sich ein Anstechen der Rückenmarkssubstanz nicht sicher vermeiden. Ein Unterschied in der Wirkung der in den Duralcanal eingebrachten Substanzen haben wir dabei nicht wahrgenommen. Ob dieselben lediglich in den Duralcanal oder zum Theil in die Rückenmarkssubstanz gelangen, scheint für die rasche Entwicklung und Ausdehnung des Symptomencomplexes ohne Bedeutung zu sein. Wohl aber blieben einige Male leichte Paresen einer unteren Extremität nach Abklingen der acuten Symptome zurück, die, wie die spätere Section zeigte, auf Verletzung des Rückenmarks im unteren Lumbal- oder oberen Sacralmark beruhten.

Was zunächst die reine Cocainwirkung betrifft, so entwickelte sich bei kleineren Hunden bei Dosen von 0,015—0,02 Cocain. mur. in 1 proc. Lösung innerhalb von 1—2 Minuten totale Anästhesie des Hinterkörpers mit schlaffer Lähmung der Hinterbeine, während in den Vorderbeinen nur selten nach einigen Minuten mässige Ataxie mit herabgesetzter Schmerzempfindung auftrat. Bei schwächerer Einwirkung des Cocains



kam es zu einer ataktischen Parese der hinteren Extremitäten bei gleichfalls völlig aufgehobener Schmerzempfindung des Hinterkörpers. Dabei hielt die Aufhebung der Schmerzempfindung mindestens doppelt so lange Zeit an, als die Parese. Auffällig war in einigen Fällen eine starke Erection des Penis im Beginn der Cocainwirkung.

Noch viel rascher als die Cocainwirkung macht sich bei intraduraler Injection die reine Strychninwirkung auf das Rückenmark bemerkbar. Bereits $^1/_2$ Minute nach der Injection von $^1/_2$—1 mg Strychn. nitric. kommt es bei kleineren Hunden zur tetanischen Streckcontractur des Hinterkörpers, die nach wenigen Secunden auf den Vorderkörper übergreift. Auffallend sind dabei die ziemlich stark erweiterten Pupillen, die auf Lichtreize nicht reagiren. Je nach Stärke der Strychnindosis kommt es nach 1—2 Stunden zu einem Nachlassen der Erscheinungen; die Hunde können dann mit spastisch-paretischen Hinterbeinen in der Stube herumlaufen. Am Tage nach der Injection sind die Hunde, falls das Rückenmark unverletzt geblieben ist, wieder völlig normal. Kleinere intradurale Injectionen von $^1/_4$ mg Strychn. nitr. lösen zwar auch sofort einen heftigen Anfall von Streckkrampf aus, der bis auf den Kopf übergreift; jedoch macht der Hund bereits nach 5 Minuten Aufstehversuche und kann $^1/_2$ Stunde nach der Injection einige Schritte laufen. Während bei der Dose von 1 mg Strychn. die Schmerzempfindung Anfangs aufgehoben erscheint, bei $^1/_2$ mg wenigstens stark herabgesetzt ist, äussert der Hund bei der schwachen Injection von $^1/_4$ mg sofort heftige Schmerzen und sucht sich auch in der Folge in die Hinterbeine und den Schwanz zu beissen, als wenn er dort starke Schmerzen empfände. Diese Beeinflussung der Schmerzempfindung, Reizung durch kleinere, Herabsetzung bis zu völliger Aufhebung durch grössere Dosen, geht nun mit einer Steigerung der Berührungs- und Druckempfindung bei allen Strychnindosen bis zu 1 mg herauf, einher. Wenigstens führen bereits geringe Hautreize eine Auslösung heftiger Strychninkrämpfe herbei. Es ist daher nicht wahrscheinlich, dass es sich bei den Sensibilitätsstörungen um eine Schädigung der Nervenleitung in den hinteren Wurzeln handelt; sondern man muss eine Einwirkung auf die sensiblen Zellelemente in der grauen Rückenmarkssubstanz annehmen. Die schmerzerregende Wirkung kleiner Strychnindosen (0,2 mg) bei intraduraler Injection ist auch von Lewandowsky beobachtet worden, der bei freigelegter Dura injicirte. Auch sein Hund von 4000 g Gewicht mit Injection von 0,0002 Strychn. nitr. biss sich in die Hinterpfote und hatte so heftige Schmerzen, dass Chloroformnarkose eingeleitet wurde.

Vergleicht man die Einwirkung des Cocains und des Strychnins auf das Rückenmark bei intraduraler Injection mit einander, so ist die Verbreitung des Strychnins nach obenhin eine weit raschere und intensivere, so dass vordere Extremitäten und Kopfregion bereits kurze Zeit nach den hinteren Extremitäten von der Strychninwirkung ergriffen werden, während die Cocainwirkung nur langsam und unvollkommen den Vorderkörper erreicht, bei stärkster Wirkung auf den Hinterkörper. Während das Cocain in grösseren Dosen neben der totalen Anästhesie eine vollkommen schlaffe Lähmung des Hinterkörpers bewirkt, von der es immer-



hin fraglich ist, ob sie lediglich durch Fortfall der durch die hinteren Wurzeln dem Rückenmark zuströmenden centripetalen Reize bedingt ist und nicht doch mit einer Schädigung der motorischen Vorderhornzellen einhergeht, zeigt das Strychnin neben der starken krampferregenden und tonisirenden Wirkung auf die Vorderhornzellen sicher auch eine schädigende Wirkung auf die sensiblen Elemente der grauen Substanz, so dass also bei keiner der beiden Substanzen etwa eine ausschliessliche Wirkung auf bestimmte functionell eigenartige, spinale Elemente vorliegt.

Was nun die Gegenwirkungen von Strychnin und Cocain betrifft, so hat Poulsson[1]) wohl zuerst nachgewiesen, dass die durch Bepinselung der Haut mit Cocainlösung erzeugte Hautanästhesie bei einem Strychninfrosch den Tetanus vollkommen aufhebt, während die Lähmung bestehen bleibt. Russell[2]) hat dann in einer Arbeit, die erst nach Abschluss unserer Versuchsreihe zu unserer Kenntniss gelangte, über Experimente berichtet, bei denen er zunächst 1—2 ccm einer 1 proc. Cocain. mur.-Lösung intradural injicirte und nach Entwickelung der typischen Cocainwirkung 5—10 Minuten später eine 0,25 proc. Strychnin. hydrochlor.-Lösung in nicht angegebener Dosis in die Vena jugularis ext. einspritzte. Es traten dann nach 1 Minute Krämpfe im Nacken und Vorderbeinen ein, während Rumpf, Bauch und Beine schlaff blieben. Wurde aber die Cocaininjection nicht am untersten Theil der Wirbelsäule, sondern höher herauf ausgeführt, so dass das Cocain auch auf den Vorderkörper stärkere Wirkung entfaltete, so wurden auch die Vorderbeine strychninunempfindlich. Russell betont, dass die Cocainisation wie die Durchschneidung der hinteren Wurzeln die Strychninwirkung aufhebt, weil die Strychninkrämpfe nur bei Zuführung afferenter Reize zum Rückenmark entstehen, wie das ja auch der Poulsson'sche Versuch bereits zeigt. Russell weist auf die Wichtigkeit der intraduralen Cocaininjectionen bei menschlichen Strychninvergiftungen hin und berichtet über die günstige Wirkung derselben bei einem Fall von Tetanus beim Menschen.

Was nun unsere Versuche betrifft, so unterscheiden sie sich von den Russell'schen durch die directe Einbringung des Strychnins in den Duralsack. Die reine Strychninwirkung auf das Rückenmark erfolgt hierbei bereits bei etwa $^1/_{10}$ der Dosis, die auf dem Blutweg erforderlich ist, und tritt weit rascher in die Erscheinung. Erzeugt man nun, wie in unserem Versuch V, zunächst eine Cocainanalgesie mit ca. 0,015 Coc. mur., die sich auf den Hinterkörper beschränkt und lediglich mit einer Ataxie der Hinterbeine einhergeht, so bewirkt die 15 Minuten später bei noch völliger Analgesie ausgeführte intradurale Injection von 0,0005 Strychn. nitr. nur eine gewisse Unruhe des Thieres mit hechelnder Athmung ohne die Erscheinungen der Strychninwirkung, die sonst bei dieser Dosis einzutreten pflegen. In einem zweiten derartigen Versuch (IX) bewirkte die gleiche Dosis Cocain neben der Analgesie auch

1) Poulsson, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XXVI. S. 22.

2) Russell, A. E., The treatment of strychnine poisoning and of tetanus by spinal anaesthesia. The Lancet. 1905. II. p. 887.

eine schlaffe Lähmung des Hinterkörpers; die 14 Minuten später ausgeführte Injection von nur 0,00025 Strychn. nitric. ruft zwar sofort einen rasch abklingenden Strecktonus der Vorderbeine und der Nackenmusculatur herbei, lässt aber den Hinterkörper schlaff gelähmt bei einer mässigen Steigerung der Reflexerregbarkeit. In einem dritten Versuch (VII) liess die 5 Minuten nach der Injection von 0,025 Cocain. mur. ausgeführte Injection von 0,0004 Strychn. nitric. keine wesentliche Einwirkung erkennen. In beiden Fällen (VII und IX) wurde dann nach völligem Abklingen der Strychninwirkung nochmals Strychnin injicirt (0,0005 resp. 0,00025). Jetzt kam es zu stärkeren tetanischen Erscheinungen in dem Vorderkörper, während die Hinterbeine auch nun erst nach längerer Zeit mässigen Strecktonus erkennen liessen. Immerhin wurden im Versuch IX die durch Cocainlähmung schlaff gelähmten Hinterbeine nach ca. $^3/_4$ Std. derart steif, dass der Hund sich trotz andauernder Lähmung derselben auf allen Vieren halten konnte. In beiden Fällen klang die Strychninwirkung weit schneller ab, als bei normalen Hunden; aber auch die Cocainwirkung ging rascher vorüber als im reinen Cocainversuch.

Handelt es sich hier um kleinere Hunde von 3500—4000 g Gewicht, so zeigten grössere Hunde von ca. 9000 g die Wirkungen erst nach grösseren Dosen. In Versuch VIII bewirkte 0,03 Cocain. mur. Analgesie und Lähmung des Hinterkörpers. 0,0005 Strychn. nitric., 20 Minuten später eingespritzt, entfaltete zuerst gar keine Wirkung. Erst nach 20 Minuten, mit dem beginnenden Abklingen der Cocainwirkung, traten leichte Zuckungen und Spasmen, zuerst der Vorderbeine, dann der Hinterbeine auf, die bald wieder zurückgingen. In einem zweiten Versuch (VI) mussten zuerst 0,02 Cocain. mur. und nach 10 Minuten nochmal 0,03 Cocain injicirt werden, um die totale Analgesie und schlaffe Lähmung des Hinterkörpers zu erzielen. 20 Minuten später bewirkten 0,00075 Strychn. nitric. allerdings sofort leichte tonische Streckkrämpfe der bis dahin schlaffen Hinterbeine, denen bald stärkere Strychninkrämpfe des Vorderkörpers nachfolgten. Die gesammten Erscheinungen blieben aber weit hinter denen der reinen Strychnininjectionen zurück. Interessant war es nun, dass dieser Hund bereits nach 20 Minuten die Hinterbeine aufstellen konnte, zu einer Zeit, in der die Vorderbeine noch nicht aufgerichtet werden konnten, und in der weder der reine Cocainhund noch der reine Strychninhund zu einer derartigen Leistung im Stande wären.

Beweisen alle diese Versuche bereits, dass die Strychninwirkung auf das Rückenmark infolge der vorausgegangenen Cocainwirkung entschieden verspätet und abgeschwächt in die Erscheinung tritt, ausserdem aber die Cocainwirkung selbst rascher abklingen lässt und die durch sie bedingte Atonie der Hinterbeine zum Theil beseitigt, so tritt diese die Cocainwirkung compensirende Leistung des Strychnins in unserem Versuch X am klarsten hervor. Hier gelang es bei einem kleinen Hund bereits mit der Cocaindose von 0,012 Lähmung und Analgesie des Hinterkörpers zu erzielen. Die 7 Minuten später ausgeführte Injection von nur 0,00025 Strychn. nitric. bewirkte sofort eine Steigerung des Tonus der Hinterbeine, so dass der Hund bereits nach 3 Minuten auf die vorher schlaff gelähmten Hinterbeine gestellt werden konnte



und sie auch bei Laufversuchen einige Zeit derart steif mitschleppte. Dabei wurden die Vorderbeine durch das Strychnin kaum nachweisbar geschädigt. Bereits 15 Minuten später begannen active Bewegungen der Hinterbeine aufzutreten. Etwa $^1/_2$ Stunde nach der Strychnininjection waren Cocain- und Strychninwirkung abgeklungen.

In ähnlicher Weise wie beim Hunde zeigte auch der Versuch am Kaninchen, dass die durch intradurale Cocaininjection erzielte Analgesie und Lähmung des Hinterkörpers die Strychninwirkung auf das Rückenmark verzögerte und abschwächte, dass aber andererseits das Strychnin ein rascheres Abklingen der Cocainwirkung herbeiführte. 10 Minuten nach der Strychnininjection war die schlaffe Lähmung der Hinterbeine geschwunden, und bald darauf konnte das Thier seinen Hüpfgang wieder aufnehmen.

Es lässt sich nach diesen Versuchen ein gewisser Antagonismus zwischen Strychnin- und Cocainwirkung nicht ableugnen. Zunächst bietet die voraufgegangene intradurale Cocaininjection dem Thier einen weitgehenden Schutz gegen die Strychninwirkung. Der Unterschied zwischen den innerhalb der ersten Minute auftretenden heftigen rasch von unten nach oben aufsteigenden reinen Strychninkrämpfen mit schwerer Störung der Athmung, der Pupillenreaction etc. und den theils gar nicht, theils erst nach mehreren Minuten auftretenden stark abgeschwächten Wirkungen nach voraufgegangener Cocaininjection ist ein ausserordentlich frappanter. Trotzdem können wir die Russell'schen Angaben, dass nach Entwickelung der typischen Cocainwirkung die von derselben betroffenen Körperabschnitte bei der Strychnininjection vollkommen schlaff bleiben, nicht bestätigen. Der Unterschied dürfte sich aus der verschieden starken Wirkung des Strychnins bei der von Russell benutzten intravenösen Injection und der intraduralen Anwendung bei unseren Versuchen erklären. Uns gelang es, in den vorher durch das Cocain völlig atonisch gemachten Hinterbeinen durch die Strychninwirkung ausgeprägte Hypertonie mässigen Grades zu erzielen. Ja, in Versuchen, in denen die Cocain- und Strychninwirkung gut gegen einander ausgeglichen waren, was bei der bei den verschiedenen Thieren nicht unbeträchtlich schwankenden Intensität der Wirkung nicht mit Sicherheit erreicht werden konnte, gelang es, die vorher an den Hinterbeinen schlaff gelähmten Thiere durch die Hypertonie auf die Beine zu stellen und derart einige Zeit aufrecht zu erhalten. Allerdings war es nicht ausschliesslich die tonisirende Wirkung des Strychnins, die an den Hinterbeinen zum Ausdruck kam, sondern es zeigten sich auch klonische Zuckungen, die aber stets nur von sehr geringer Intensität waren. In der Regel ging im Gegensatz zum reinen Strychninversuch die Einwirkung auf den Vorderkörper der auf den Hinterkörper beim Cocain-Strychninversuch vorauf. Auch waren die im Vorderkörper auftretenden Hypertonien und klonischen Zuckungen von grösserer Intensität; trotzdem blieben auch sie weit hinter den im Vorderkörper nach reinen Strychnininjectionen auftretenden Erscheinungen zurück und waren im allgemeinen erst bei wesentlich grösseren Dosen zu erzielen, obwohl die Cocainwirkung in der Regel auf den Hinterkörper beschränkt blieb.



Wir haben dann in einem Versuch (XI) die umgekehrte Versuchsanordnung getroffen. Es wurde zunächst die Strychninwirkung durch intradurale Injection von 0,00025 Strychn. nitric. erzielt und nach einer halben Stunde, als der Hund mit steifen Extremitäten die ersten Schritte machte, Cocain in der Dosis von 0,012 injicirt. Nach einer Minute war der Hinterkörper schlaff gelähmt und empfindungslos. Aber bereits nach 10 Minuten klang die Cocainwirkung ab. Nach $^3/_4$ Stunden war der Hund völlig normal. Es wurde hier zunächst die Strychninwirkung sofort durch den Einfluss des Cocains aufgehoben, aber die Cocainwirkung klang weit schneller ab, als dies ohne die voraufgegangene Strychnininjection der Fall gewesen wäre.

Fragen wir uns nun, in welcher Weise Cocain und Strychnin sich im Rückenmark gegenseitig beeinflussen, so dürfte zunächst die Einwirkung des Cocain auf das Rückenmark nicht der Durchschneidung der hinteren Wurzeln völlig gleichzusetzen sein, wie dies von Russell angenommen wurde. Das Bild, das ein unter voller Cocainwirkung stehender Hund bei lumbaler intraduraler Einverleibung des Mittels macht, entspricht weitgehend dem eines Hundes mit völliger Rückenmarksdurchschneidung im Lumbalmark. Motilität und Sensibilität sind völlig erloschen. Bei geringerer Cocainwirkung ist mit der Aufhebung der Sensibilität nur eine Ataxie der Hinterbeine verbunden. Neben einer starken Einwirkung des Cocains auf die sensiblen Elemente der grauen Rückenmarkssubstanz und wahrscheinlich auch der Spinalganglien muss man daher eine lähmende Einwirkung auf die motorischen Elemente des Lendenmarks von geringerer Intensität annehmen. Ueber die Wirkungsweise des Strychnins gehen die Meinungen weit auseinander. Zunächst nahm man allgemein die directe Einwirkung auf die motorischen Vorderhornzellen an. Diese Anschauung wurde durch die von Nissl[1]) und von Goldscheider und Flatau[2]) festgestellte Veränderung der Vorderhornzelle nach acuten und subacuten Strychninvergiftungen bekräftigt.

Demgegenüber betont Verworn, dass über die erregbarkeitssteigernde Wirkung des Strychnins in den Elementen des Rückenmarks nichts Sicheres zu sagen sei, hält es aber für möglich, dass die specifische Strychninwirkung sich nicht auf die motorischen Neurone der Vorderhörner erstreckt. Nun konnte aber Sano[3]) bei Versuchen über die entgiftende Kraft der Rückenmarkssubstanz für Strychnin und Cocain feststellen, dass die vorderen Theile der grauen Substanz und zwar speciell die Vorderhornzellen auf Strychnin stärker entgiftend wirken, während die hinteren Theile der grauen Substanz, speciell die Hinterhornzellen, Cocain stärker entgiften. Allerdings ist die entgiftende Wirkung der weissen Substanz noch stärker als die der grauen.

---

1) Nissl, Ueber die Veränderungen der Nervenzellen nach experimentell erzeugter Vergiftung. Allg. Zeitschr. f. Phys. 1897. Bd. 43.

2) Goldscheider und Flatau, Normale u. pathol. Anat. der Nervenzellen. Berlin. Fischer. 1898.

3) Sano Torata, Ueber die Entgiftung von Strychnin und Cocain durch das Rückenmark. Pflüger's Archiv. Bd. 120. S. 365.



Wird man nach diesen Versuchen immerhin die besonderen Beziehungen des Strychnins zu den Vorderhornzellen des Rückenmarks anerkennen müssen, so sprechen doch die oben erwähnten Beobachtungen über die schmerzsteigernde Wirkung kleiner Strychnindosen und die Analgesie bei grösseren Strychnindosen für eine schädigende Wirkung des Strychnins auch auf die sensiblen Rückenmarkselemente.

Cocain und Strychnin dürften also Beide auf sensible und motorische Elemente des Rückenmarks schädigend einwirken, Cocain jedoch vorwiegend auf die sensiblen, Strychnin auf die motorischen Elemente. Doch muss die sensible Leitung für die Einwirkung des Strychnins auf die Vorderhornzellen von wesentlicher Bedeutung sein, wie die Aufhebung derselben durch Durchschneidung der hinteren Wurzeln und durch Cocainpinselung der Haut beweist. Vor allem durch die Erschwerung der sensiblen Leitung entfaltet das Cocain zweifellos seine schützende Kraft gegenüber der Strychninwirkung. Andererseits kann aber selbst bei starken Cocaindosen eine Einwirkung des Strychnins auf die Vorderhornzellen zu Stande kommen, die den Tonus an den vorher völlig schlaff gelähmten Hinterbeinen steigert und dadurch zweifellos therapeutisch nützliche Effecte entfaltet. Ausserdem scheinen Cocain und Strychnin in ihrer Einwirkung auf das Rückenmark derart einander entgegen zu arbeiten, dass die Wirkung einer jeder dieser Substanzen bei der combinirten Anwendung weit rascher abklingt, als bei der ungestörten isolirten Leistung einer von ihnen.

Bei unseren Beobachtungen gingen wir von den ungenügenden Versuchen beim Menschen aus, durch innerliche oder subcutane Anwendung geeigneter Mittel einerseits Hypertonien entgegen zu arbeiten, andererseits atonische Zustände zu bekämpfen. Wir hatten gesehen, dass es Goldscheider durch subdurale Stovaininjection gelungen war, bei spastischer Pseudoparese vorübergehend die Spasmen zu beseitigen und so das Gehen eines anscheinend gelähmten Mannes zu ermöglichen. Es fragt sich nun, ob unsere hier berichteten Versuche die Möglichkeit einer therapeutischen Verwerthung für den Menschen erkennen lassen. Auf den Nutzen intraduraler Injectionen von Cocain resp. der ihm verwandten Ersatzstoffe, Novocain, Stovain etc. bei Strychninvergiftung hat bereits Russell hingewiesen und einen Fall von Tetanus mitgetheilt, bei dem derartige Cocaininjectionen anscheinend lebensrettend gewirkt hatten. Dass nach dieser Richtung günstige Resultate zu erwarten sind, geht auch aus unseren experimentellen Erfahrungen hervor. Nur kann man bei dem weit langsameren und unvollkommeneren Aufsteigen der Cocainwirkung nach den oberen Rückenmarkssegmenten und den nicht unbeträchtlichen Gefahren derselben nicht erwarten, die Strychninwirkungen auf Kopf und obere Extremitäten durch Cocain zu beseitigen und darf daher die übrigen Maassnahmen nicht ausser Acht lassen.

Was nun aber die Frage betrifft, ob man bei schweren atonischen Zuständen der Extremitäten, vor Allem also bei den Tabikern im pseudoparalytischen Stadium, hoffen kann, durch intradurale Strychnininjectionen Nutzen zu schaffen, so ist zunächst nochmals zu betonen, dass der Effect

der jetzt häufig per os oder subcutan verwandten Strychnindosen ein minimaler ist. Nach dieser Richtung ist eine Arbeit von Troisfontaines[1]) interessant, in der er weit grössere Strychningaben empfiehlt. Er giebt bei Schwächezuständen, Lähmungen, vor Allem auch bei Alkoholismus, subcutane Einzeldosen von 5—10 mg Strych. nitric. oder sulf., die er mehrmals am Tage bis zu Tagesdosen von 2—3 cg verwendet. Er berichtet über einen 82jährigen Greis, der im Laufe eines Jahres die Gesammtsumme von 4,670 g Strych. sulf. subcutan mit bester Wirkung erhalten hatte. Ja, Troisfontaines selbst nahm eine Pille von 4 cg (!) Strych. sulf. Inhalt und überstand die mässige Strychninintoxication ohne jeden Schaden. Aus diesen Ergebnissen folgt jedenfalls, dass man dem Strychnin gegenüber nicht allzu ängstlich zu sein braucht.

Da wir nun wissen, dass das Strychnin bei Ausschaltung der hinteren Wurzeln, ja nach Verworn's Angabe auch bei Ausschaltung der Hinterstränge, seine Wirkung auf das Rückenmark verliert, so liegt der Schluss nahe, dass bei schwerer Schädigung der Hinterstränge und der hinteren Wurzeln, wie sie bei vorgeschrittenen Tabesfällen vorliegt, die Strychninwirkung gleichfalls starke Abschwächung zeigen wird. Unsere Cocain-Strychninversuche haben aber andrerseits gezeigt, dass trotz schwerster Schädigung der Sensibilität das Strychnin noch tonisirend auf die Vorderhornganglienzellen zu wirken vermag, während die krampferregende Wirkung entschieden in den Hintergrund tritt.

Ein vorsichtiger Versuch mit intraduralen Injectionen von Strychnin. nitric., beginnend mit kleinsten Dosen von etwa 0,1 mg und sehr allmählich ansteigend, scheint daher im pseudoparalytischen Stadium der Tabes entschieden angebracht zu sein. Gelingt es auf diesem Wege, den Muskeltonus zu steigern, so wäre es weiterhin eine dankbare Aufgabe der Chemie, aus dem Strychnin und den ihm verwandten Stoffen die krampferregende Componente nach Möglichkeit abzutrennen und derart dem Practiker ein brauchbares tonisirendes Mittel zur intraduralen Anwendung in die Hand zu geben, dem die unangenehmen Nebenwirkungen des Strychnin genommen wären.

1) Troisfontaines, De l'innocuïté de fortes doses de strychnine. Revue de médecine. 1907. p. 532.



VI.

Aus dem physiologischen Institut der thierärztlichen Hochschule in Berlin (Prof. Dr. E. Abderhalden.)

Ueber die Harnsäureverbindung der Nucleinsäure.

Von

Alfred Schittenhelm.

Zu gleicher Zeit haben O. Minkowski[1]) und Kossel's Schüler Goto[2]) gefunden, dass die Nucleinsäure im Stande ist, Harnsäure in kleineren Mengen in Lösung zu halten, und dass es nicht gelingt, die durch die Nucleinsäure in Lösung gehaltene Harnsäure vollkommen durch die gewöhnlichen Fällungsmittel (Säuren etc.) aus ihr abzuscheiden. Seo[3]) hat nun vor Kurzen den Beweis zu führen versucht, dass es sich hier um eine chemische Bindung der Harnsäure an die Nucleinsäure handelt. Nachdem die directe Isolirung der postulirten Nucleinsäure-Harnsäureverbindung durch Ausfällen mit Salzsäure zu keinem brauchbaren Resultat geführt hatte, suchte er dieselbe als Kupferverbindung zu isoliren, indem er sich in deren Darstellung an ein Verfahren anlehnte, welches Schmiedeberg[4]) angewandt hatte, um nachzuweisen, dass die gewöhnliche Nucleinsäure noch grössere Mengen von Purinbasen zu binden im Stande ist und um eine an Purinbasen reichere Nucleinsäure zu gewinnen.

Seo überzeugte sich zunächst, dass es gelingt aus einer schwach sauren Nucleinsäure-Harnsäurelösung durch Kupferchlorid eine Harnsäure enthaltende Kupferverbindung niederzuschlagen. Zur Darstellung seiner Präparate für die genaueren Analysen erschien es ihm wesentlich, von einer Nucleinsäure auszugehen, die mit Harnsäure gesättigt, aber

1) Minkowski, O., Discussion zum Vortrage von His. Verh. d. XVIII. Congresses für innere Medicin, Wiesbaden, 1900. S. 438.

2) Goto, M., Ueber die Lösung der Harnsäure durch Nucleinsäure und Thyminsäure. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1900. Bd. 30. S. 473.

3) Seo, Y., Ueber die Harnsäureverbindung der Nucleinsäure. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1907. Bd. 58. S. 75.

4) Schmiedeberg, O., Ueber die Nucleinsäure der Lachsmilch. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1900. Bd. XVIII. S. 72.



nicht übersättigt war. Diese gewann er dadurch, dass er eine unter Anwendung von Natronlauge hergestellte Lösung von Nucleinsäure plus Harnsäure (in einem Versuch 2 g Nucleinsäure und 1 g Harnsäure, in zwei Versuchen 3 g Nucleinsäure und 1 g Harnsäure) mit Essigsäure stark ansäuerte, 24 Stunden stehen liess und nun von der ausgefallenen Harnsäure abfiltrirte. Das Filtrat, welches nun die mit Harnsäure gesättigte Nucleinsäurelösung darstellte, wurde mit einer reinen Kupferchloridlösung ausgefällt, der Niederschlag bis zur Chlorfreiheit gewaschen, dann in einer schwach sauren Lösung von Natriumacetat gelöst, filtrirt und von Neuem mit Kupferchlorid gefällt. Dieser Niederschlag, den er in einem seiner Versuche noch ein zweites Mal ebenso umfällte, wurde nun sorgfältig mit Wasser, dann mit Alkohol gewaschen, im Schwefelsäureexsiccator bis zur Gewichtsconstanz getrocknet und analysirt.

Die erhaltenen Analysenwerthe schwanken in ziemlich weiten Grenzen, der Stickstoff zwischen 14,51 und 15,43 pCt., der Kupfergehalt zwischen 14,17 und 16,71 pCt. Seo glaubt nun, den Kupfergehalt einfach ausschalten zu dürfen und berechnet darum die Stickstoff- und Phosphorwerthe auf die kupfer- und wasserfreie Verbindung.

In den so erhaltenen Zahlen haben nun alle drei Präparate einen auffallend übereinstimmenden Procentgehalt an Stickstoff und Phosphor ergeben. Seo suchte daraus zu ermitteln, ob die Nucleinsäure und Harnsäure in dieser Verbindung in einem bestimmten molekularen Verhältniss enthalten sind. Er legte seiner Berechnung die Nucleinsäureformeln von Schmiedeberg und Steudel zu Grunde und berechnete sich aus diesen den Stickstoff- und Phosphorgehalt bei 1 Molekül Nucleinsäure und 1 Molekül Harnsäure, bei 1 Molekül Nucleinsäure und 2 Molekülen Harnsäure und endlich bei 1 Molekül Nucleinsäure und 3 Molekülen Harnsäure. Vergleicht Seo nun diese erhaltenen Zahlen mit seinen eigenen, so findet er, namentlich bei Zugrundelegen der Steudel'schen Werthe zum Vergleich, eine gute Uebereinstimmung seiner Werthe mit den auf 1 Molekül Nucleinsäure und 2 Molekülen Harnsäure berechneten. Er meint daher, dass es wohl ziemlich sicher sei, dass 1 Molekül Nucleinsäure mit 2 Molekülen Harnsäure in Verbindung tritt.

Es erhebt sich nun zunächst die Frage, ob Seo berechtigt ist, den Kupfergehalt aus seinen Analysenwerthen einfach herauszustreichen, um stimmende Zahlen zu erhalten. Diese Berechtigung muss man Seo gegenüber aber rundweg ablehnen, da er durch nichts klargestellt hat, ob seine Kupferwerthe sich auf 1 oder 2 Moleküle seiner postulirten Nucleinsäure-Harnsäureverbindung beziehen. Weist man aber diese Berechtigung zurück, so bleiben seine schwankenden Analysenwerthe, welche nicht geeignet sind, das Bestehen einer constanten Verbindung ohne Weiteres einleuchtend zu machen.

Damit ist aber die Nothwendigkeit einer Nachprüfung der Seo'schen Versuche gegeben. Zur Entscheidung der Frage erschien es zweckmässig, die Versuchsbedingungen dahin abzuändern, dass man die Mengen der Ausgangsmaterialien in verschiedener Weise variirte und dann die Versuche einheitlich zu Ende führte. Beim Bestehen einer constanten Ver-

bindung von Nucleinsäure und Harnsäure musste man erwarten, dass man wenigstens annähernd dieselben Werthe erhielte.

Ich stellte mir darum genau nach den Seo'schen Angaben 7 verschiedene Kupfersalze her. Ich bediente mich dabei eines frisch bereiteten Präparates von α-thymonucleinsaurem Natrium. Bei den ersten vier Verbindungen liess ich die Nucleinsäuremenge constant (3 g), während ich die Harnsäuremengen variirte (0,5; 1,0; 2,0: 3,0 g); bei den letzten drei Verbindungen liess ich die Harnsäuremenge constant (1 g) und variirte mit der Nucleinsäure ($^1/_2$; 1,0; 2,0 g).

Ich will nun den Gang meiner Untersuchungen genau beschreiben, damit dessen Identität mit dem Seo'schen klar erkannt werde.

1. Präparat. 3,0 g thymonucleinsaures Natrium und 0,5 g Harnsäure werden mit einem Ueberschuss von $^1/_1$ Normal-Natronlauge in 250 ccm Wasser gelöst, mit Essigsäure neutralisirt, dann mit 25 ccm Eisessig im Ueberschuss versetzt und 24 Stunden stehen gelassen. Die opalescirende Flüssigkeit wurde nun abfiltrirt, ohne dass auf dem Filter etwas zurückblieb. Das Filtrat musste nochmals über Nacht stehen bleiben, dabei fielen **0,03** g Harnsäure aus.

Das nunmehrige Filtrat wurde mit einer reinen Kupferchloridlösung ausgefällt, der Niederschlag sorgfältig bis zur Chlorfreiheit gewaschen, dann in einer schwach sauren Lösung von Natriumacetat gelöst, filtrirt und von Neuem mit Kupferchlorid gefällt. Dieser Niederschlag wurde wieder sorgfältig mit Wasser, dann mit Alkohol gewaschen und das Präparat nunmehr zunächst bei 38° und dann bei 100° bis zur Gewichtsconstanz getrocknet.

Erhalten wurden **2,7** g eines hellgrünen Kupfersalzes.

2. Präparat. 3 g nucleinsaures Natrium und 1 g Harnsäure wurden wiederum in 250 ccm Wasser mit einem Ueberschuss von Normal-Natronlauge gelöst und weiter genau wie Präparat 1 behandelt.

Aus der essigsauren Lösung fielen nach 24 Stunden **0,08** g, nach weiteren 12 Stunden noch **0,44** g Harnsäure aus.

Zum Schluss wurden **2,9** g eines graugrünen Kupfersalzes erhalten.

3. Präparat. 3 g nucleinsaures Natrium und 2 g Harnsäure wurden wie beschrieben behandelt.

Aus der essigsauren Lösung fielen nach 24 Stunden **0,3** g, nach weiteren 12 Stunden **1,48** g Harnsäure aus.

Erhalten wurden **2,8** g eines graubraunen Kupfersalzes.

4. Präparat. Angewandt wurden 3 g nucleinsaures Natrium und 3 g Harnsäure und weiter wie beschrieben behandelt.

Aus der essigsauren Lösung fielen nach 24 Stunden **0,8** g und nach weiteren 12 Stunden noch **1,14** g Harnsäure aus.

Erhalten wurden **2,5** g eines braunen Kupfersalzes.

5. Präparat. Angewandt wurden $^1/_2$ g nucleinsaures Natrium und 1 g Harnsäure; die weitere Behandlung geschah wie oben.

Aus der essigsauren Lösung waren nach 36 Stunden **0,82** g Harnsäure ausgefallen.

Erhalten wurden **0,45** g eines graubraunen Kupfersalzes.

6. Präparat. 1 g nucleinsaures Natrium und 1 g Harnsäure wurden wie beschrieben behandelt.

Aus der essigsauren Lösung waren nach 38 Stunden **0,7** g Harnsäure ausgefallen.

Erhalten wurden **0,9** g eines grauen Kupfersalzes.

7. Präparat. 2 g nucleinsaures Natrium und 1 g Harnsäure wurden wie beschrieben behandelt.

Aus der essigsauren Lösung waren nach 36 Stunden **0,45** g Harnsäure ausgefallen.

Erhalten wurden **1,8** g eines graubraunen Kupfersalzes.

Ehe ich zu den Analysen der Kupfersalze übergehe, möchte ich erwähnen, dass die aus den essigsauren Lösungen ausgefallenen, als Harnsäure (wie bei Seo) bezeichneten Niederschläge keineswegs reine Harnsäurepräparate waren, trotz des reinen Ausgangsmaterials. Ich habe die sämmtlichen Präparate vereinigt, bei 100° getrocknet und davon zwei Analysen angestellt:

0,15 g verbrauchen nach Kjeldahl 33,2 ccm $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure.
Berechnet für $C_5H_4N_4O_3$ . . . 33,33 pCt. N.
Gefunden . . . . 30,99 pCt. N.

0,2 g verbrauchen nach Kjeldahl 44,1 ccm $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure.
Gefunden . . . . 30,87 pCt. N.

Die Niederschläge bestanden also höchstens zu 92 pCt. aus Harnsäure; der Rest muss, da nichts Anderes vorhanden war, Nucleinsäure gewesen sein, die mit niedergerissen wurde.

Die Kupfersalze habe ich nach zwei Richtungen untersucht, auf ihren Kupfer- und auf ihren Stickstoffgehalt.

Der Stickstoffgehalt wurde nach Kjeldahl bestimmt.

Zur Bestimmung des Kupfergehaltes wurde eine bestimmte Menge Substanz mit 1 Tropfen Schwefelsäure geglüht, der Rückstand mit verdünnter Salzsäure gelöst, die Lösung mit Schwefelwasserstoff behandelt und nun durch ein gewogenes Filter filtrirt. Das Filter wurde im gewogenen Tiegel geglüht und die erhaltene Zahl auf Cu_2S berechnet.

1. Präparat:

0,2 g Substanz verbrauchen 20 ccm $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure.
Gefunden 14 pCt. N.

0,4668 g Substanz geben 0,0576 g Cu_2S.
Gefunden 9,84 pCt. Cu.

2. Präparat:

0,2 g Substanz verbrauchen 20,5 ccm $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure.
Gefunden 14,35 pCt. N.

0,5020 g Substanz geben 0,0698 g Cu_2S.
Gefunden 11,12 pCt. Cu.



3. Präparat:

0,3 g Substanz verbrauchen 31,0 ccm $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure.
Gefunden 14,47 pCt. N.

0,4880 g Substanz geben 0,0784 g Cu_2S.
Gefunden 12,83 pCt. Cu.

4. Präparat:

0,3 g Substanz verbrauchen 36,6 ccm $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure.
Gefunden 17,08 pCt. N.

0,4615 g Substanz geben 0,0638 g Cu_2S.
Gefunden 11,03 pCt. Cu.

5. Präparat:

0,111 g Substanz verbrauchen 12,5 ccm $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure.
Gefunden 15,77 pCt. N.

0,2227 g Substanz geben 0,0357 g Cu_2S.
Gefunden 16,03 pCt. Cu.

6. Präparat:

0,0542 g Substanz verbrauchen 6,8 ccm $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure.
Gefunden 17,56 pCt. N.

0,4054 g Substanz geben 0,0822 g Cu_2S.
Gefunden 16,21 pCt. Cu.

7. Präparat:

0,2 g Substanz verbrauchen 21,9 ccm $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure.
Gefunden 15,33 pCt. N.

0,4988 g Substanz geben 0,0869 g Cu_2S.
Gefunden 13,91 pCt. Cu.

Um eine Uebersicht über die Analysen zu geben, stelle ich deren Resultate zusammen, indem ich zugleich die Ausgangsmengen beifüge:

								N	Cu
1. Präparat	3	g	Nucleinsäure	und	0,5	g	Harnsäure	14,0	9,84
2. „	3	„	„	„	1	„	„	14,35	11,12
3. „	3	„	„	„	2	„	„	14,47	12,83
4. „	3	„	„	„	3	„	„	17,08	11,03
5. „	0,5	„	„	„	1	„	„	15,77	16,03
6. „	1	„	„	„	1	„	„	17,56	16,21
7. „	2	„	„	„	1	„	„	15,33	13,91.

Die erhaltenen Analysenwerthe sind demnach keine einheitlichen; sie schwanken vielmehr in recht weiten Grenzen, so dass keine Rede davon sein kann, dass hier ein und dieselbe Verbindung der Analyse zu Grunde liegt. Dieses Schwanken haben meine Analysen mit denen von Seo gemeinsam. Während aber Seo durch Abzug des Kupfers scheinbar einheitliche Werthe erhält, hilft auch dieser Ausweg bei meinen Analysenwerthen zu keinen übereinstimmenden Zahlen; vielmehr differiren auch dann die Stickstoffwerthe zwischen 15,52 und 20,95 pCt. Daraus geht hervor, dass die scheinbare Einheitlichkeit der Seo'schen Werthe nach Kupferabzug auf einem Zufall beruhen, wodurch erst recht klar wird,



wie sehr das Vorgehen Seo's, den Kupfergehalt einfach zu vernachlässigen, zu verwerfen ist.

In meinen Analysenwerthen kann man bemerken, dass die Werthe für Stickstoff und Kupfer um so mehr in die Höhe gehen, je mehr Harnsäure im Verhältniss zur angewandten Nucleinsäure genommen wird. Eine strenge Gesetzmässigkeit besteht aber nicht.

Aus den Untersuchungen geht mit absoluter Klarheit hervor, dass die Behauptung von Seo zurückzuweisen ist, wonach durch die Analysen der Kupfersalze das Vorhandensein einer constanten Verbindung von 1 Molekül Nucleinsäure und 2 Molekülen Harnsäure erwiesen sei. Meine Resultate legen vielmehr den Gedanken nahe, dass es sich bei den Kupfersalzen um ein Gemenge handelt, welches sich in seiner Zusammensetzung willkürlich verschieben lässt, wenn man die Mengen der Ausgangsmaterialien gegen einander ändert.



VII.

Aus dem Laboratorium der Erlanger medicinischen Klinik.

Ueber die Beeinflussung des Stoffwechsels von Kaninchen und Hund durch Zufuhr von Nucleinsäure, Harnsäure und Allantoin (gleichzeitig ein Beitrag zur Frage der Nucleinsäure—Harnsäure-Verbindung).

Von

Alfred Schittenhelm und **Philipp Seisser.**

Durch die Minkowski'sche Hypothese, dass „wie die übrigen Purinverbindungen, so auch die Harnsäure im Blut und in den Gewebssäften zunächst als Nucleinsäureverbindung auftritt, und dass durch diese Paarung mit dem Nucleinsäurerest nicht nur der Uebergang der Purinbasen in Harnsäure, sondern auch die Lösung und der Transport, sowie das weitere Schicksal der Harnsäure im Organismus geregelt wird", ist die Frage zur Discussion gekommen, ob die Ausscheidung der Harnsäure im Urin sich in quantitativer Hinsicht anders gestaltet, wenn zugleich mit der Harnsäure Nucleinsäure oder deren Abbauproducte im Blute kreisen. Minkowski hält es nämlich für möglich, dass ein abnormes Verhalten des mit der Harnsäure verbundenen Atomcomplexes bei den Anomalien des Harnsäureumsatzes speciell bei der Gicht eine Rolle spielen könnte, indem die Harnsäure dadurch, dass ihr kein Nucleinsäurerest oder eine andere in diese Gruppe fallende Verbindung als Paarling im Blute und in den Geweben zur Verfügung steht, nunmehr ungenügender durch die Nieren ausgeschieden wird und wenigstens zum Theil im Blut und in den Geweben zurückgehalten wird. Diese Hypothese stützt sich allein auf die Beobachtung, welche Minkowski und zu gleicher Zeit unabhängig von ihm Goto gemacht hat, dass nämlich Harnsäure, welche in alkalischer Lösung zusammen mit einer Nucleinsäure sich befindet, auf Zusatz von Essigsäure und durch andere Abscheidungsreagentien der Harnsäure nicht vollkommen ausgefällt werden kann, sondern dass die Nucleinsäure einen Theil der Harnsäure in Lösung zu halten vermag, welcher nun allen Versuchen, ihn direct auszufällen, Widerstand leistet. Minkowski schloss daher, dass es sich hier um eine Verbindung von Harnsäure mit Nucleinsäure handelt, welche in der beschriebenen Weise für den Ablauf des Nucleinstoffwechsels im lebendem Organismus von Wichtigkeit ist. Die an sich sehr ansprechende

Hypothese Minkowski's hat entschieden Beifall gefunden, und eine Reihe von Autoren haben sie auch mit mehr oder weniger Reserve übernommen, es stehen ihr aber anderseits eine Reihe schwerwiegender Bedenken gegenüber, welche insbesondere durch die fortschreitende Kenntniss vom Ablauf des Nucleinstoffwechsels in den Organen erhöhte Bedeutung gewonnen haben. Namentlich Ebstein und Schittenhelm haben diese Bedenken betont und sind zu einer Ablehnung der Minkowski'schen Theorie gelangt. Die Nucleinsäure wird durch die Organe vollkommen zerlegt; während sie im Darm durch die Verdauungssäfte nur in eine leichtlösliche und dialysable Verbindung umgewandelt wird, sodass sie der Resorption zugängig wird, enthalten bereits die intracellulären Fermente des Darmes und dann auch die der übrigen Organe, vornehmlich der Leber, solche, welche sie vollkommen aufzuspalten vermögen und welche daher Nucleasen genannt werden. Wenn man das Blut auf nucleinhaltige Verbindungen untersucht, so findet man nur ausserordentlich geringe Mengen, soviel als den Zellkernen der im Blut enthaltenen Leukocyten entspricht; in diesen ist aber die Nucleinsäure fest gebunden an Eiweiss, als Nucleoproteid, und es besteht keinerlei Beweis, dass die in dieser Form in den Zellkernen festgelegte Nucleinsäure Eigenschaften entfalten könnte, wie sie Minkowski der freien zuschreibt. Für die Annahme des Vorhandenseins von freier Nucleinsäure oder eines Spaltproductes derselben (Thyminsäure) im Blut besteht aber zur Zeit keinerlei Stütze, vielmehr ist es viel wahrscheinlicher, dass die Nucleinsäure in den Organen vollkommen aufgespalten wird, und weder als solche noch in Form einer anderen Verbindung ins Blut gelangt. Es kommen vielmehr nur die Endproducte des Nucleinstoffwechsels in den Kreislauf.

Gegen die Minkowski'sche Annahme spricht weiterhin eine Beobachtung Weintraud's, welcher nach Verfütterung von reichlich Kalbsthymus an einen gesunden Menschen am Tag darauf 7 mg reine Harnsäure aus dessen Aderlassblut darzustellen vermochte. Sootbeer, Ebstein und Schittenhelm haben diese Beobachtung als einen Einwand gegen die Minkowski'sche Theorie angeführt, weil hier trotz Zufuhr von Nuclein fällbare Harnsäure im Blut auftrat, obwohl doch durch das Vorhandensein von Nucleinsäure die Möglichkeit für eine normale Circulation der Harnsäure im Blut im Minkowski'schen Sinne gegeben war, dieselbe also eigentlich nicht in freier fällbarer Form angetroffen werden durfte. Eine Beobachtung Bloch's schien die Minkowski'sche Hypothese zu stärken. Bloch konnte nämlich in 200 ccm menschlichen Blutserums nach Nucleinsäurefütterung durch Analyse 8 mg, durch die His'sche Rotationsmethode aber nur 4,3 mg nachweisen. Es schien daher, dass ein Theil der Harnsäure im Blut fester, nicht salzartig gebunden war. Diese Beobachtung ist jedoch nicht mehr als stichhaltig anzusehen, seit durch Nikolaier und Dohrn nachgewiesen wurde, dass die His'sche Rotationsmethode zur quantitativen Bestimmung der Harnsäure unbrauchbar ist. Es wäre hier noch eine Beobachtung von Taylor anzuführen, wonach die Harnsäure in dem mit Kohlensäure gesättigten Blut in einem Verhältniss von 1 : 1000 löslich ist und die Concentration

der H-Jonen durch Sättigung des Blutes mit Harnsäure nicht verändert wird. Taylor schliesst daraus, dass die Harnsäure im Blut in einer nicht dissociirten organischen Verbindung enthalten sein müsse.

Einen wesentlichen Einwand gegen die Minkowski'sche Hypothese ergaben Untersuchungen von Schittenhelm und Bendix. Dieselben untersuchten an Kaninchen das Schicksal der in den Blutkreislauf eingebrachten Nucleinsäure und deren Einfluss auf die Harnsäureausscheidung im Urin bei gleichzeitiger intravenöser Application von Harnsäure. Es stellte sich dabei heraus, dass die Nucleinsäure die Ausscheidung der verabreichten Harnsäure in keiner Weise beeinflusst, und dass das Verhältniss der mit dem Urin ausgeschiedenen Harnsäure zur zugeführten Harnsäure dasselbe blieb, ob Nucleinsäure gereicht wurde oder nicht. Seo hat auf Minkowski's Veranlassung diese Versuche wieder aufgenommen. Derselbe kam zu dem Resultat, dass nach gleichzeitiger Injection von Nucleinsäure und Harnsäure bei Hunden erheblich mehr Harnsäure zur Ausscheidung gelangt, als die Summe der nach der Nucleinsäurezufuhr und Harnsäurezufuhr ausgeschiedenen Mengen beträgt, während die Allantoinausscheidung ein der Harnsäureausscheidung gerade entgegengesetztes Verhalten erkennen lässt. Er zieht daraus den Schluss, dass durch die Bindung der Nucleinsäure die Oxydation der Harnsäure erschwert werde, sodass ein grösserer Theil der im Organismus circulirenden Harnsäure vor der Umwandlung in Allantoin bewahrt geblieben ist. Das kann richtig sein, muss es aber nicht, denn man könnte auch die Versuche so deuten, dass die verdoppelte Menge der zugeführten Purinkörper den Organismus derartig mit Harnsäure überschwemmt, dass er keine Zeit hat, die Umwandlung in Allantoin in demselben Maassstab durchzuführen, als bei geringerer Zufuhr[1]). Seo hat die Versuche ausser an Hunden auch an Kaninchen durchgeführt. Bei diesen Kaninchenversuchen waren mit Ausnahme eines Versuches nach der Injection von Harnsäure mit Nucleinsäure stets sehr viel grössere Harnsäuremengen im Harn ausgeschieden, als bei der getrennten Injection beider Substanzen zusammen genommen. Die Kaninchen

1) Es ist jetzt absolut sicher, dass beim Hunde eine Umgehung der Leber, wie sie ja bei intravenöser Application der Nucleinsäure und Harnsäure thatsächlich wenigstens für einen Theil der injicirten Substanz zutrifft, für den quantitativen Umsatz von erheblicher Bedeutung ist. Der Ausfall der Leberfunction hat nämlich zur Folge, dass die Allantoinausscheidung zu Gunsten der Harnsäureausscheidung sinkt (Abderhalden, London und Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1909. Bd. 61). Es ist danach klar, dass die intravenöse Verabreichung beim Hunde, wahrscheinlich auch bei gewissen anderen Säugern, nothwendig eine um so auffallendere Erhöhung der Harnsäureausfuhr auf Kosten der Allantoinausscheidung haben muss, je mehr Harnsäure oder Harnsäurevorstufen zugeführt werden. Die Seo'schen Resultate erklären sich also auf sehr einfache Weise durch seine Versuchsanordnung. Beim Hunde tritt eine Umgehung der Leber also sehr deutlich zu Tage; beim Kaninchen sind die Verhältnisse scheinbar weniger deutlich, weil hier wohl auch die Nieren mit ihrer uricolytischen Fähigkeit, die der Hundeniere weniger oder vielleicht gar nicht zukommt, vicariirend einspringen.



vertrugen jedoch die Nucleinsäureinjection sehr schlecht, sodass es nicht gelang, einen Versuch ganz einwandsfrei durchzuführen. Seo hat gegen die Beweiskraft der Versuche von Schittenhelm und Bendix den Einwand erhoben, welchen schon Bloch betonte, dass nämlich durch die Injection von Nucleinsäure, wie Schittenhelm und Bendix selbst gezeigt haben, schwere Nierenschädigungen hervorgerufen werden, welche die Harnsäureausscheidung beeinflussen konnten. Er hat aber weiter noch eingewendet, dass in den Versuchen von Schittenhelm und Bendix im Verhältniss zu den injicirten Nucleinsäuremengen viel zu grosse Harnsäuremengen eingespritzt wurden. Ausserdem wurde die Harnsäure in Form von harnsaurem Piperazin verabreicht und da schien es Seo zweifelhaft, ob die gleichzeitige Zufuhr von nucleinsaurem Natrium und harnsaurem Piperazin ausreichend war, um das Zustandekommen der fraglichen Verbindung zu ermöglichen. Man kann zugeben, dass vom Standpunkte Seo's aus die erhobenen Einwände berechtigt waren, andererseits aber haben sich mit den Fortschritten in der Kenntniss des Harnsäureablaufs und der Allantoinausscheidung beim Thiere die Bedenken gegen die Seo'schen Versuche derart vermehrt, dass eine Wiederholung derselben unbedingt erforderlich erschien.

Die Versuche Seo's bedürfen entschieden einer Erweiterung, indem zunächst einmal der Umsatz der Nucleinsäure bei Verfütterung herangezogen wird. Wenn wir Nucleinsäure intravenös injiciren, so wissen wir ja nicht, ob der Stoffwechsel durch diesen Eingriff wesentlich modificirt wird. Ausserdem ist bei der intravenösen Application natürlich die Art des Abbaues wohl etwas verschieden von dem bei oraler Zufuhr, denn gerade der Umstand, dass die per os verabreichte Nucleinsäure sofort in die Leber kommt, dürfte ein ausschlagendes Moment bilden. Wir haben zunächst die Versuche an Kaninchen vorgenommen. Unsere Versuche unterscheiden sich aber von den Seo'schen dadurch, dass wir uns nicht eines Handelspräparates von Nucleinsäure aus Hefe bedienten, welches entschieden allerhand Nachtheile bringt. Vor Allem ist die Hefenucleinsäure keine absolut reine Nucleinsäure, denn sie enthält neben Guanin und Adenin auch Xanthin und Hypoxanthin, und es erscheint nach den Untersuchungen von Steudel über die Thymonucleinsäuren und aus allgemeinen Ueberlegungen mindestens fraglich, ob eine reine Nucleinsäure Xanthin und Hypoxanthin enthalten kann. Zudem finden sich in den Handelspräparaten manchmal kleine Mengen von Eiweiss. Aus der Unreinheit des Productes, dem vielleicht auch noch andere Bestandtheile der Hefe (Stoffwechselproducte etc.) anhaften könnten, erklärt sich wohl auch die Beobachtung von Schittenhelm und Bendix, dass das intravenös applicirte hefenucleinsaure Natrium ein Absinken des Blutdruckes zur Folge hat und sich die Athmung oberflächlicher und frequenter gestaltet. Wir benützen daher als Nucleinsäure ein von uns selbst aus Thymus dargestelltes und wohl gereinigtes Präparat von thymonucleinsaurem Natrium. Ein solches Präparat beeinflusst, wie Schittenhelm und Bendix zeigte, weder Circulation noch Athmung und wird, wie wir uns selbst überzeugt haben, glänzend vertragen.

Unter diesen Umständen konnten wir auch ruhig Kaninchen als Versuchsthiere nehmen, da eine Schädigung durch die Injectionen nicht zu erwarten war.

Die Versuche wurden folgendermaassen angeordnet: Die Kaninchen wurden zunächst auf ein gleichmässiges Futter eingestellt und zwar gaben wir, um grössere Urinmengen zu erhalten, Rübenfutter. Erst nachdem die Kaninchen 4—5 Tage dieses Futter erhalten hatten, wurde der Versuch begonnen und zwar damit, dass das Kaninchen katheterisirt wurde. Der Urin wurde in einzelnen Perioden von 2—3 Tagen aufgefangen und durch Katheterisiren abgegrenzt. Die Urinmengen wurden auf ein bestimmtes Quantum (500—1200 ccm) aufgefüllt, welches in den Tabellen angegeben ist. Die in den Tabellen verzeichnete Urinmenge entspricht also nicht der wirklichen, sondern der aufgefüllten Gesammtmenge. In dem Urin wurde bestimmt der Gesammtstickstoff nach Kjeldahl, Allantoin nach Wiechowsky, die Bestimmung von Harnsäure geschah nach Krüger und Schmid. Dabei ist jedoch zu bemerken, dass die Bestimmung von Harnsäure in Kaninchenurin zweckmässiger Weise nicht direct vorgenommen wird, da man sonst keine exacten Werthe erhält. Wir haben daher jedesmal vor der Bestimmung der Harnsäure eine abgemessene Menge Urins mit so viel Schwefelsäure versetzt, dass der Gehalt daran 3procentig war, und dann am Rückflusskühler 2—3 Std. gekocht; nunmehr wurde mit Natronlauge überneutralisirt und mit Essigsäure angesäuert und aufgekocht. Die Lösung wurde filtrirt und im Filtrat die Bestimmung durchgeführt. An den Tagen, wo Nucleinsäure verabreicht wurde, ist das Aufschliessen des Urins unbedingt erforderlich, da bekanntlich kleine Mengen von Nucleinsäure in den Urin übergehen und die Ausfällung beeinflussen können. Wenn man das salzsaure Endfiltrat, wie häufig nicht zu vermeiden ist, zur Trockene eindampft, dann ist bei dem Vorhandensein von relativ reichlichen Purinbasen deren Abtrennen von der Harnsäure etwas schwierig, und man muss in diesem Falle nach Horbaczewski vorgehen, den eingedampften Rückstand mit etwas concentrirter Schwefelsäure lösen, mit Wasser verdünnen und zum Auskrystallisiren der Harnsäure stehen lassen. Wir betonen dies ausdrücklich, da sonst bei der üblichen Lösung mit Wasser oder verdünnter Salzsäure Reste von Xanthin ungelöst bleiben könnten und als Harnsäure mitbestimmt würden.

Bevor wir an die Besprechung der Versuche herantreten, möchten wir bemerken, dass wir bei unseren Kaninchenversuchen, was die wiederholten Injectionen anbelangt, auf keinerlei Schwierigkeiten, wie sie Seo bei seinen Versuchen angiebt, gestossen sind. Dieselben wurden immer tadellos vertragen, die Kaninchen frassen hinterher sofort ausgiebig und Störungen von Seiten der Niere waren nicht zu finden. Der Gang des Versuchs wurde immer erst dann gestört, wenn es zu einer ausgedehnten Eiterung gekommen war. So war es uns möglich, einen Versuch an ein und demselben Kaninchen durch 4 Wochen hindurchzuführen und der Reihe nach zu beobachten, wie die normalen Ausscheidungen sich verhielten und wie dieselben beeinflusst wurden durch Verfütterung von Nucleinsäure, durch intravenöse Application von Nucleinsäure + Harnsäure und



von Harnsäure allein. Es ist ganz zweifellos, dass ein solcher Versuch viel beweisender ist, als wenn man an verschiedenen Thieren hintereinander die einzelnen Etappen der Versuchsanordnung so durchprobirt, dass immer nur eine oder zwei an einem Kaninchen vorgenommen werden. Darum konnten wir uns auch mit dem einen wohlgelungenen Versuch vollauf begnügen. Wir haben dann auch die intravenöse Application von Nucleinsäure an einem Kaninchen und dieselbe an einem Hund untersucht, und endlich auch den Einfluss von intravenöser Application von Allantoin.

Versuch I.

Kaninchen 1. (Hierzu Tabelle I und II.)

Ein 3355 g schweres Kaninchen (männlich) wurde vor Beginn des Versuches 5 Tage lang mit frischen Rüben gefüttert. Dieses Futter behält es den ganzen Versuch hindurch. Vom 6. Tage ab begann der Versuch, nachdem das Thier vor der Stunde des Beginns katheterisirt worden war. Von da ab wurde der Urin in 2—3tägigen Perioden gesammelt und die Perioden jeweils durch Katheterisiren abgegrenzt.

Die erste Periode (Vorperiode) ist die vom 17.—19. Januar.

Am 19. Januar erhält das Thier 3 g thymonucleinsaures Natrium in 100 ccm Wasser gelöst durch die Schlundsonde. Das Kaninchen ist nach der Eingiessung ziemlich matt und frisst an diesem Tage schlecht. Am anderen Tage hat es sich jedoch völlig wieder erholt.

Vom 21.—25. 1. 09 incl. Nachperiode.

Am 26. Januar erhält das Kaninchen Abends und am 27. Morgens um 10 Uhr beide Male 1,5 g thymonucleinsaures Natrium in je 75 ccm Wasser gelöst durch die Schlundsonde. Das Thier verträgt diesmal die Eingiessung sehr gut und frisst sofort sein dargereichtes Futter. Die während dieser Periode abgegebenen Fäces werden gesammelt und mit 3proc. Schwefelsäure am Rückflusskühler durch 3stündiges Kochen aufgeschlossen und mit der Kupfersulfatbisulfit-Methode auf Purinkörper untersucht, das Resultat war aber ein negatives.

Vom 28.—30. Januar incl. Nachperiode.

Am 31. 1. erhält das Kaninchen Morgens zwischen 11 und 12 Uhr und Nachmittags gegen 4 Uhr je eine intravenöse Application (in die Jugularis) von 0,5 g thymonucleinsaurem Natrium in 50 ccm Wasser gelöst + 0,1 g Harnsäure, zu deren Lösung etwa 3 ccm Normalnatronlauge + 0,7 ccm Wasser gebraucht wurden, so dass die jedesmalige Gesammtmenge an Flüssigkeit ca. 60 ccm betrug. Die Lösung wurde mit Essigsäure soweit versetzt, dass die Reaction nur noch schwach, aber doch noch deutlich alkalisch sich verhielt. Das Kaninchen vertrug beide Injectionen glänzend und frass sofort das dargereichte Futter. Nachperiode vom 2.—3. Februar.

Am 4. Februar erhielt das Kaninchen Morgens zwischen 11 und 12 Uhr und Nachmittags um 5 Uhr wiederum in die Jugularis 0,1 g Harnsäure in 2 ccm Normalnatronlauge und 4 ccm Wasser gelöst. Auch diesmal wurde wieder die Injection sehr gut vertragen. Das Kaninchen frass gleich nach der Operation das vorgereichte Futter.



Vom 6.—9. Februar Nachperiode.

Am 10. Febr. erhält das Kaninchen 1 g thymonucleinsaures Natrium + 0,2 g Harnsäure in 3 ccm Normalnatronlauge und 100 ccm Wasser gelöst in die linke Schenkelvene. Das Thier verträgt auch diese Injection glänzend und fängt gleich wieder zu fressen an. Ein Versuch, die Injection nochmals am Hals zu machen, missglückte, weil sich mittlerweile der Beginn einer Eiterung in der ganzen Ausdehnung der Operationswunde zeigte, wodurch die Gefässe mit der Umgebung verklebt und das ganze Gewebe ödematös war. Die Eiterung nahm in den nächsten Tagen an Intensität sehr stark zu, am 18. wurde das Kaninchen durch Entbluten getödtet.

Der Sectionsbefund des Thieres ergab eine starke fötide Eiterung in der ganzen Ausdehnung des Operationsfeldes am Halse. Es entleerten sich ca. 60 ccm dicken rahmigen stinkenden Eiters. Das Gewebe war zum Theil eingeschmolzen. Die Wunde am Bein war gut verheilt. Die inneren Organe des Thieres zeigten makroskopisch keine besonderen Veränderungen. Die Nieren wurden herausgenommen, sofort in Müller-sche Flüssigkeit eingelegt, gehärtet, geschnitten und mit Eosin-Methylenblau gefärbt. Verschiedene Präparate (Schnitte durch die ganze Niere) zeigen absolut normalen histologischen Befund. Nirgends war eine Ablagerung von Harnsäure oder ähnlichen Bestandtheilen zu finden. Der Urin, welcher mehrmals während des Versuches untersucht wurde, enthielt niemals Blut oder Eiweiss, nur Mucine.

Zu diesem Versuch gehören zwei Tabellen. In Tabelle I sind die Gesammtwerthe eingetragen, die in den einzelnen Perioden erhalten

Tabelle I.
Kaninchen 1.

Datum	Gewicht	Urinmenge	Gesammt-N	Harnsäure-N	Basen-N	Allantoïn-N	
17.—18. 1.	3355	500	2,23	Spuren	0,008	0,069	
19.—20.	3195	500	1,78	0,0021	0,007	0,133	3 g thymonucleins. Natrium per os.
21.—22.	3035	500	1,82	0,0025	—	0,057	
23.—25.	2920	1000	2,96	0,0056	0,0049	0,117	
26.—27.	2840	1000	1,96	0,0042	0,0035	0,135	3 g thymonucleins. Natrium per os.
28.—29.	2770	600	1,85	0,002	0,0032	0,084	
30.	2720	400	1,20	0,001	0,001	0,038	
31. 1. bis 1. 2.	2650	1000	1,65	0,014	0,039	0,142	1 g thymonucleins. Natrium, 0,2 g Harnsäure intravenös.
2.—3.	2580	1000	1,54	0,0025	0,003	0,103	
4.—5.	2540	1200	2,22	0,015	0,0042	0,102	0,2 g Harnsäure intravenös.
6.—7.	2500	1000	2,296	0,0049	0,0056	0,070	
8.—9.	2440	1000	1,70	0,0049	0,0047	0,047	
10.—11.	2390	1000	1,71	0,0011	0,0011	0,154	1 g thymonucleins. Natrium. 0,2 g Harnsäure intravenös.
12.—13.	2310	1000	2,57	0,0049	0,0056	0,179	
14.—15.	2270	1000	1,70	0,0049	0,0047	0,154	
16.—17.	2170	1000	2,50	0,0049	0,0042	0,109	



Tabelle II.

Kaninchen 1. Tägliche Ausscheidung (Durchschnittswerthe).

Periode	Gesammt-N	Harnsäure-N	Basen-N	Allantoin-N	
17.—18. 1.	1,12	Spuren	0,004	0,035	
19.—20.	0,89	0,0012	0,0035	0,066	Verfütterungsperiode: 3 g thymonucleinsaures Natrium per os.
21.—22.	0,91	0,0013	—	0,0285	
23.—25.	0,987	0,0019	0,0016	0,039	
26.—27.	0,98	0,0021	0,0018	0,068	Verfütterungsperiode: 2 mal 1,5 g thymonucleins. Natrium per os.
28.—29.	0,93	0,001	0,0016	0,042	
30.	1,20	0,001	0,001	0,038	
31. 1. bis 1. 2.	0,83	0,007	0,019	0,071	Injectionsperiode: 1 g thymonucleinsaures Natrium, 0,2 g Harnsäure intravenös.
2.—3.	0,77	0,0013	0,0015	0,052	
4.—5.	1,11	0,008	0,0021	0,051	Injectionsperiode: 0,2 g Harnsäure intravenös.
6.—7.	1,148	0,0052	0,0028	0,035	
8.—9.	0,85	0,0025	0,0024	0,024	
10.—11.	0,86	0,005	0,005	0,007	Injectionsperiode: 1 g thymonucleinsaures Natrium, 0,2 g Harnsäure intravenös.
12.—13.	1,29	0,0025	0,0028	0,089	
14.—15.	0,85	0,0025	0,0024	0,077	
16.—17.	1,25	0,0025	0,0021	0,055	

wurden. Tabelle II zeigt die Werthe auf die tägliche Ausscheidung berechnet.

Was diesen Versuch anbelangt, so ist zunächst zu bemerken, dass bei der Verfütterung von thymonucleinsaurem Natrium die Ausscheidung von Harnsäure und Basen höchstens ganz minimal ansteigt, während die Allantoinausscheidung eine intensive Vermehrung erfahren hat. Unser thymonucleinsaures Natrium wurde so, wie es verfüttert wurde, also lufttrocken, nicht vollkommen wasserfrei analysirt, dabei fand sich ein Stickstoffgehalt von 12,6 pCt. und ein Basengehalt von 5,09 pCt.; 3 g thymonucleinsaures Natrium enthalten also 0,15 g Basenstickstoff. Von diesem wurden ungefähr 45—50 pCt. als Allantoin mit dem Urin ausgeschieden. Es kamen also keineswegs die in der verfütterten Nucleinsäure enthaltenen Basen vollkommen wieder zum Vorschein. Dass das nucleinsaure Natrium nicht mit dem Darm ausgeschieden wurde, ging aus der Analyse der Fäces hervor. Es könnte sein, dass bei dieser Application der Abbau nicht nur bis zum Allantoin geht. Wir können diesen Schluss aber nicht mit Sicherheit ziehen, da uns die Gesammtstickstoffausscheidung, welche sich als recht schwankend erwies, keinen Aufschluss giebt. Trotzdem das Kaninchen sich in Unterernährung befand, ist es nicht möglich, dieses Thier genau in das Stickstoffgleichgewicht einzustellen, wie z. B. den Hund. Wir können daher nicht ausschliessen, dass die Thymonucleinsäure, soweit sie nicht im Urin als Allantoin zum Vorschein kommt, nicht der Fäulniss anheimfiel. Immer-

hin ist der ganz analoge Ausfall der beiden Versuchsperioden sehr bemerkenswerth.

Wenn wir nun die Harnsäure in den Injectionsperioden betrachten, so findet man, dass von der injicirten Quantität, welche 0,066 g Harnsäure-N betrug, 0,01 g als Harnsäure und das übrige als Allantoin ausgeschieden wurde. Es entspricht dies ungefähr 80 pCt. der einverleibten Harnsäure. Es besteht also auch hier kein absolut quantitatives Wiedererscheinen, wenn auch die Verlustmenge zu gering ist, um daraus Schlüsse auf eine weitergehende Zerstörung ziehen zu können.

In der ersten Periode der Injection eines Gemisches von thymonucleinsaurem Natrium und Harnsäure, in welcher die injicirte Menge von Purinbasen 0,116 g Stickstoff entspricht, sind ungefähr 0,01 als Harnsäurestickstoff, 0,03 als Basenstickstoff und 0,08 als Allantoinstickstoff wieder erschienen. Es wären also insgesammt 0,12 g oder 100 pCt. des verfütterten Purinkörperstickstoffs im Urin wieder erschienen.

Ganz ähnlich stellt sich der zweite Injectionsversuch des Gemisches, worin 0,01 als Harnsäure, 0,05 als Basen- und 0,1 als Allantoinstickstoff wieder erschienen. Auch hier ist also der Purinkörperstickstoff nahezu quantitativ zur Ausscheidung gelangt und damit dürfte es wohl entschieden sein, dass die als Harnsäure und als Thymonucleinsäure intravenös applicirten Purinsubstanzen im Organismus des Kaninchen zum allergrössten Theil in der Allantoinfraction wiedergefunden werden, während ein kleiner Theil als Harnsäure und als Basenstickstoff wieder erscheint. Eine weitere Zerstörung des Allantoins scheint offenbar nicht erfolgt zu sein. Wir sind also zu dem Resultat gelangt, wie Wiechowski, welcher bei subcutaner Application von Harnsäure beim Kaninchen diese quantitativ als Allantoin im Harn wiederfand und nur eine relativ geringe Menge als Harnsäure[1]).

Wiechowski hat ungefähr dieselben Mengen von Harnsäure an Kaninchen verabreicht, von denen er ebenso wie wir nur sehr geringe Mengen, ungefähr 5—6 pCt. als Harnsäure wiederfand. Die Resultate stimmen also sehr gut überein.

Was nun die Betrachtung des Versuchs und die Anstellung einer Parallele mit den Seo'schen Resultaten anbelangt, so ergiebt sich vollkommen klar, dass eine bessere Ausscheidung der Harnsäure und eine verminderte Zerstörung im Organismus, wie sie Seo in seinen Versuchen findet, absolut nicht constatirt werden konnte; vielmehr erscheint es ganz sicher, dass nur die Ueberschwemmung der Harnsäure schuld daran ist, wenn das eine Mal mehr, das andere Mal weniger Harnsäure im Urin ausgeschieden wird. Der Umstand, dass Bendix und Schittenhelm bei intravenöser Application von 0,5 g Harnsäure ca. 18 pCt. im Urin wiederfanden, während im vorliegenden Versuch bei 0,2 g Harn-

1) Alle unsere Schlüsse, welche das Allantoin betreffen, setzen voraus, dass die Wiechowski'sche Allantoinbestimmung thatsächlich eine specifische ist. Sie ist es auch in völlig befriedigender Weise für den Urin der Säugethiere wie Kaninchen, Hund, Schwein etc.; für Bestimmungen im menschlichen Urin ist sie jedoch, wie ja Wiechowski auch selbst angiebt, als quantitative Bestimmung unbrauchbar.



säure weit weniger gefunden wurde, zeigt den Einfluss der Ueberschwemmung des Blutkreislaufes mit Harnsäure auf deren Ausscheidung. Es ist also der Nucleinsäure jede Wirkung auf die Umsetzung der Harnsäure abzusprechen und insbesondere vermag sie in keiner Weise dieselbe vor weiterer Zerstörung zu schützen. Die Seo'sche Erklärung seiner Versuche ist daher abzulehnen.

Die hohen Allantoinwerthe im Anschluss an den letzten Versuch nach Injection von thymonucleinsaurem Natrium und Harnsäure erklären wir wohl mit Recht durch das Auftreten der profusen Eiterung, welche vielleicht unter der chemotactischen Wirkung der Nucleinsäure noch um so schwerer sich gestaltete.

Dass die Eiterung derartige Versuche entschieden zu modificiren vermag, geht aus einem Versuch hervor, den wir an einem scheinbar gesunden Kaninchen unternahmen, bei welchem wir nachträglich eine starke Eiterung älteren Datums festzustellen vermochten.

Versuch II.

Kaninchen 2. (Hierzu Tabelle III und IV.)

Ein 2695 g schweres männliches Kaninchen, welches schon einige Tage bei 100 g Rübenfutter gehalten war, wird am 17. 2. 1909 Morgens katheterisirt, von da ab Beginn der Vorperiode bis 19. Februar früh. Am 19. Februar erhält das Kaninchen Morgens und Nachmittags je 0,5 g thymonucleinsaures Natrium in 60 ccm Wasser gelöst in die Jugularis. Die Injectionen gestalteten sich ziemlich schwierig, da in der Gegend der Schilddrüse eine grosse Geschwulst vorhanden war.

Vom 21. bis 22. Februar Nachperiode.

Ein zweiter Versuch, Nucleinsäure zu injiciren, missglückte, da am Halse Eiterung bestand, und auch am Bein beim Versuch in die Schenkelvene einzugehen, ein Eiterherd gefunden wurde. Das Thier wurde deshalb getödtet. Bei der Section fand sich eine grosse profuse Eiterung am Hals. Die Geschwulst in der Gegend der Schilddrüse stellte sich gleichfalls als eine Ansammlung von ca. 30 ccm dicken käsigen Eiters dar, und ebenso wurde am linken Schenkel eine ausgedehnte Abscesshöhle gefunden, die sich einerseits beinahe in der Mitte des Oberschenkels hinüberstreckte, andererseits extraperitoneal am Rücken bis beinahe zur Niere gehend, hinaufreichte. Im übrigen waren die Organe makroskopisch nicht verändert. Hierzu Tabelle III und IV.

Tabelle III.

Kaninchen 2.

Datum	Gewicht	Urinmenge	Gesammt-N	Harnsäure-N	Basen-N	Allantoin-N	
17.—18.	2695	500	2,16	0,003	0,0014	0,0881	
19.—20.	2590	1000	1,96	0,025	0,0017	0,056	2 mal 0,5 thymonucleinsaures Natrium in 60 ccm Wasser.
21.—22.	2450	1000	2,16	0,0027	0,0025	0,054	
23.—24.	2380	1000	2,8	0,0028	0,0021	0,154	



Tabelle IV.
Kaninchen 2. Tägliche Ausscheidungen (Durchschnittswerth).

Periode	Gesammt-N	Harnsäure-N	Basen-N	Allantoin-N	
17.—18.	1,08	0,002	0,007	0,0442	
19.—20.	0,98	0,0013	0,0009	0,028	Injectionsperiode: 1 g thymonucleinsaures Natrium.
21.—22.	1,08	0,0014	0,0013	0,027	
23.—24.	1,4	0,0014	0,0017	0,088	

Die Ausscheidungen geben wiederum die Werthe auf die Tagesmenge berechnet an.

In diesem Versuch hat die intravenöse Injection von 1 g thymonucleinsaurem Natrium zunächst keinen Einfluss auf die Ausscheidung der Abbauproducte, erst 4 Tage später tritt ein Ansteigen ein. Es ist wohl möglich, dass die Nucleinsäure hier im Körper zunächst Verwendung fand und erst mit dem Zerfall des Eiters eine vermehrte Ausscheidung zu Stande kam.

Wir haben nun noch einen Versuch am Hunde durchgeführt. Wiechowski zeigte bereits, dass beim Hund die Harnsäure, welche ihm subcutan eingespritzt wird, soweit sie nicht als solche im Urin wieder erscheint, quantitativ in Allantoin übergeführt wird. Er fand bei der Application von 0,6 g subcutan ungefähr 21 pCt. als Harnsäure, den Rest als Allantoin, also eine Menge, welche ungefähr der entspricht, welche Seo bei Application von 1 g Harnsäure + 4 g Nucleinsäure in seinem einen Hundeversuch wieder erhielt. Damit ist die Frage eigentlich erledigt, ob beim Hunde die Nucleinsäure einen Einfluss auf die Harnsäureausscheidung besitzt. Wir haben auf eine Wiederholung dieser Versuche nach dieser Richtung daher verzichtet, weil wir uns klar waren, dass ein durchgreifender Unterschied zwischen Hund und Kaninchen hierbei sicherlich nicht besteht. Versuche von Schittenhelm[1]) haben die Annahme Wiechowski's vollauf bestätigt, dass der Hund in dem Abbau seiner Nucleinsubstanzen die Stufe des Allantoins offenbar nicht überschreitet. Bei Verfütterung von thymonucleinsaurem Natrium konnten die darin enthaltenen Purinbasen bis auf einen geringen Bruchtheil, welcher als Harnsäure resp. Purinbasen wieder erscheint, quantitativ in der Allantoinfraction wiedergefunden werden. Wir haben nun einen Versuch angestellt, welcher entscheiden sollte, ob das Verhältniss zwischen ausgeschiedener Harnsäure einerseits und ausgeschiedenem Allantoin andererseits sich ändert, wenn Nucleinsäure intravenös applicirt wird, und damit nach der Annahme von Seo Nucleinsäure und höhere Abbaustufen derselben gleichzeitig mit abgebauten Purinsubstanzen kreisen. Es hat sich aber ergeben, dass nach intravenöser Zufuhr von 2,5 g Nucleinsäure nur der Purinbasenstickstoff erheblich ansteigt, die Harn-

1) Die Versuche sind bereits im Druck und werden in der Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 61 ausführlich publicirt.



säure aber nur ganz geringfügig, während den intensivsten Anstieg die Allantoinausscheidung aufwies. Es war also die Nucleinsäure von keinerlei Einfluss auf die Harnsäureausscheidung.

Versuch III.

Hund Fox. (Hierzu Tabelle V.)

Eine schon seit Wochen genau auf Stickstoffgleichgewicht eingestellte Foxhündin, welche täglich 11 g getrocknetes Fleisch, 20 g Stärke, 20 g Schweinefett und 15 g Traubenzucker als Nahrung erhielt, wurde vom 17. 12. 08 ab in Versuch genommen. Der Urin wurde jeden Tag durch Katheterisiren abgegrenzt.

Vom 17.—18. December Vorperiode.

Am 19. Decbr. erhält der Hund 2,5 g thymonucleinsaures Natrium in 100 ccm Wasser gelöst in die Jugularis. Er verträgt zwar die Injection sehr gut, frisst aber in den nächsten Tagen schlecht. Der Hund wird etwa 10 Tage später getödtet.

Die Wunde am Hals war ohne Eiterung geheilt, an den Organen zeigten sich keinerlei pathologische Veränderungen. Zu diesem Versuch Tabelle V.

Tabelle V.
Hündin Fox.

Datum 1908	Gewicht	Gesammt-U	Gesammt-N	Harnstoff-N	Harnsäure-N	Basen-N	Allantoin-N	
17. 12.	3593	500	1,08	—	0,0018	0,002	0,115	
18. 12.	3595	500	1,18	0,88	0,0021	0,0018	0,110	
19. 12.	3567	600	1,58	1,16	0,0063	0,0769	0,215	2,5 g thymonucleins. Natrium intravenös.
20. 12.	3520	600	1,49	0,97	0,0020	0,0020	0,133	
21. 12.	3532	600	1,51	1,21	0,0038	0,0024	0,149	
22. 12.	3530	600	1,25	1,02	0,0018	0,0020	0,109	

Damit ist auch für den Hund die Unhaltbarkeit der Seo-schen Annahme erwiesen. Dieser Versuch ist aber auch in anderer Richtung interessant; einmal zeigt sich bei dem seit Wochen genau in Stickstoffgleichgewicht eingestellten Hunde in Folge der intravenösen Application von thymonucleinsaurem Natrium eine über mehrere Tage sich erstreckende Steigerung der Stickstoffausfuhr, welche einhergeht mit einer leichten Störung im allgemeinen Befinden des Hundes, die in verminderter Fresslust zum Vorschein kam. Sodann ist aber auch die den Versuch mehrere Tage überdauernde Erhöhung der Allantoinausfuhr von Interesse, welche erheblich grösser ist, als der zugeführten Menge von Purinsubstanzen entspricht. Ob die Ursache dafür in einer in der chemotactischen Wirkung der Nucleinsäure bestehenden Leukocytose und damit einem vermehrten Zugrundegehen von Zellkernnuclein steht, muss dahingestellt bleiben. Es können aber auch dieselben Verhältnisse mitsprechen,

welche wir im folgenden Versuch fanden, bei dem wir Allantoin einem Kaninchen intravenös applicirten. Wir möchten hier nur die Bemerkung dazwischen schalten, dass wir weder bei dem Hund, der aus anderen Ursachen einige Zeit nach dem Versuch getödtet wurde, noch bei dem Kaninchen irgend welche anatomische Veränderung bei der mikroskopischen Untersuchung der Niere vorfanden, mithin auch der Einwurf völlig wegfällt, dass eine intercurrente Nephritis die Ausscheidungsverhältnisse modificirt hätte.

Versuch IV.

Kaninchen 3. (Hierzu Tabelle VI und VII.)

Das 1850 g schwere männliche Kaninchen erhält mehrere Tage 150 g Rübenfutter. Am 5. Februar Morgens wird das Thier katheterisirt und in Versuch genommen.

Vom 5.—7. incl. Vorperiode.

Am 8. Nachmittags 4 Uhr und am 9. Mittags 12 Uhr erhält das Kaninchen je 0,2 g Allantoin in 40 ccm physiologischer Kochsalzlösung gelöst in die Jugularis injicirt. Am 10. Febr. Morgens und am gleichen Tage Abends je 0,3 g Allantoin in 50 ccm physiologischer Kochsalzlösung gelöst, ebenfalls in die Jugularis.

Vom 12.—19. Nachperiode.

Am 20. wurde das Thier getödtet. Die Section ergab durchweg völlig normalen Befund sämmtlicher Organe.

Dieser Versuch zeigt ein recht interessantes Resultat. Auf die intravenöse Application von 1 g Allantoin trat nämlich eine intensive anhaltende Steigerung des Gesammtstickstoffs ein, welche noch

Tabelle VI.
Kaninchen 3.

Datum	Gewicht	Urinmenge	Gesammt-N	Harnstoff-N	Basen-N	Allantoin-N	
5.—7.	1850	1000	1,96	0,0056	0,0049	0,105	
8.—11	1810	1500	4,3	0,0047	0,0035	0,551	1 g Allantoin.
12.—15.	1590	1000	5,08	0,0038	0,0017	0,310	
16.—19.	1510	1000	4,06	0,0070	0,0084	0,176	

Tabelle VII.
Kaninchen 3. Tägliche Ausscheidungen (Durchschnittswerth).

Periode	Gesammt-N	Harnsäure-N	Basen-N	Allantoin-N	
5.—7.	0,65	0,0019	0,0016	0,035	
8.—11.	1,03	0,0012	0,0009	0,138	Injectionsperiode: 1 g Allantoin.
12.—15.	1,45	0,0009	0,0004	0,0775	
16.—19.	1,015	0,0018	0,0021	0,044	

8 Tage später beobachtet werden konnte. Zugleich aber tritt noch eine derartig anhaltende Steigerung der Allantoinausscheidung ein, dass nicht nur das Allantoin quantitativ zur Ausscheidung gelangte, sondern auch noch eine erheblich grössere Menge darüber, so dass die Ausfuhr an Allantoin nahezu das Doppelte der Zufuhr von Allantoin, im Ganzen etwa 1,8 g beträgt. Es finden sich aber Analoga genug in der Literatur berichtet, insbesondere ist es Heilner, welcher ganz vor Kurzem über eine fast ähnliche Erscheinung bei der subcutanen Zufuhr von Harnstoff berichtete.

Heilner hat nämlich beobachtet, dass nach subcutaner Zufuhr von Harnstoff in einer physiologischen Kochsalzlösung die Stickstoffausscheidung ganz ungemein ansteigt und zwar in bedeutend höherem Grade, als dem mit dem Harnstoff eingeführten Stickstoff entspricht. Die Mehrsteigerung erreichte in einem Fall 88,6 pCt. und wird um so kleiner, je kleiner die applicirte Menge des Harnstoffs ist. Heilner erklärt diese Erscheinung damit, dass durch gewisse Endproducte des Stoffwechsels im Moment ihres Entstehens oder bei der Exosmose aus den Zellen eine anregende Wirkung auf die ganzen Vorgänge der Zersetzung in der Zelle, welchen sie ihre Entstehung verdanken, ausgeübt wird, so dass ihr Weiterbestehen weiterhin gewährleistet wird. Wir können diese Erklärungsversuche Heilner's nicht theilen. Wir geben aber zu, dass wir uns hier vor einem höchst interessanten Problem befinden, aus dessen weiterem Ausbau ein wichtiger Einblick in den Mechanismus des Zellstoffwechsels zu erwarten ist.

Im Anschluss hieran möchten wir noch kurz über einige Nachuntersuchungen der Seo'schen Beobachtung berichten, dass nämlich eine Verdrängung der Harnsäure aus ihrer Nucleinverbindung durch Eiweiss stattfindet. Seo hat nämlich untersucht, „wie sich die Verbindung von Nucleinsäure mit Harnsäure gegenüber Eiweisssubstanzen verhält, d. h. ob der in saurer Lösung auftretende Niederschlag mit Eiweiss bei Gegenwart von Harnsäure auch diese letztere mit aufnimmt."

Zu diesem Zweck hat er einen Versuch angestellt, worin er 0,5 g Nucleinsäure und 0,15 g Harnsäure mit überschüssiger Natronlauge in Wasser löste, dann mit Essigsäure stark ansäuerte und nach 14 Stunden filtrirte. Das Filtrat versetzte er in ziemlich starker Verdünnung mit einer Lösung von Hühnereiweiss so lange, als noch ein Niederschlag entstand. Dieser Niederschlag wurde gewaschen und auf Harnsäure untersucht, welche sich darin nicht nachweisen liess; dagegen fand sich im Filtrat der Eiweissfällung, in welchem gleichzeitig überschüssiges Eiweiss vorhanden war, eine reichliche Harnsäuremenge. Wir möchten hierzu zunächst bemerken, dass aus dem verschiedenen Ausfallen der Versuche, die fragliche Harnsäure-Nucleinsäureverbindung mit Kupfer abzuscheiden, andererseits sie mit Eiweiss zu fällen, kein Gegensatz construirt werden darf. Die beiden Fällungsarten sind ja ganz verschiedener Natur; vor Allem ist darauf hinzuweisen, dass bei der Ausfällung mit Eiweiss in der Lösung nach Entfernung des Nucleins eine

colloidale Eiweisslösung zurückbleibt, welche an sich schon Harnsäure in Lösung zu halten vermag. Ferner vermissen wir quantitative Angaben und ebenso Controlversuche. Wir haben uns daher veranlasst gesehen, auch diese Versuche einer Nachprüfung zu unterwerfen, nachdem bereits von Schittenhelm die Kupferverbindung der angeblichen Harnsäure-Nucleinverbindung nachgeprüft wurde und die Seo'schen Versuche als nicht beweiskräftig sich gezeigt haben. Wir stellten die Versuche so an, dass wir die angewandten Ausgangsmengen variirten und nun sahen, wie nach gleicher Durchführung des Versuchs die Endwerthe sich gestalteten.

Versuch I.

0,5 g thymonucleinsaures Natrium + 0,15 g Harnsäure wurden mit überschüssiger Natronlauge in 100 ccm Wasser gelöst, dann mit Eisessig stark angesäuert und nach 14 Stunden durch ein gewogenes Filter filtrirt. Das ausgewaschene Filter enthielt keinen Rückstand. Das Filtrat wurde auf ungefähr das Fünffache verdünnt und mit einer sehr verdünnten filtrirten Lösung von Hühnereiweiss im Ueberschuss versetzt. Der sofort aufgetretene Nucleinniederschlag wird wiederholt mit Wasser dekantirt und gewaschen, dann auf ein gewogenes Filter gebracht und gewogen. Es wurde hierbei 0,97 g Nuclein erhalten.

Aus den vereinigten Filtraten und Colaturen setzte sich noch 0,26 g Substanz ab.

Diese Niederschläge wurden in 500 ccm 3proc. Schwefelsäure mit sammt dem Filter suspendirt und 5 Stunden am Rückflusskühler gekocht. Darnach wurden mit der Kupfersulfatbisulfit-Methode die Purinbasen isolirt, die Niederschläge mit Schwefelwasserstoff zersetzt und das salzsaure Filtrat eingeengt.

Erhaltene Harnsäure 0,025 g, erhaltener Basenstickstoff 0,0028 g.

Die vereinigten Filtrate wurden ebenfalls mit Schwefelsäure versetzt, so dass sie 3procentig waren, und 5 Std. am Rückflusskühler gekocht, darnach wurde die Harnsäure mit den Basen isolirt.

Erhalten wurden 0,13 g Harnsäure.

Im Filtrat der Harnsäure lassen sich nach Zerstörung der noch in Lösung gebliebenen Harnsäure Spuren von Basen mit der Kupferfällung nachweisen.

Das Resultat stellt sich also folgendermaassen dar:

	Basen-N	Harnsäure
Ausgangsmaterial	0,0255	0,15
Wiedergefunden	0,0298	0,155

Versuch II.

0,5 g thymonucleinsaures Natrium werden mit 0,25 g Harnsäure genau so angesetzt und verarbeitet wie im Versuch I.

Auf das Ansäuern mit Essigsäure war nach 18 Stunden 0,09 g Harnsäure ausgefallen.

Bei der Fällung mit Eiweiss fällt als Nuclein sofort 0,97 g aus, und in den vereinigten Filtraten und Waschwassern noch 0,19 g.



Dieselben werden getrennt analysirt, wobei der erste Niederschlag von 0,97 g

0,009 g Harnsäure,
0,029 g Basenstickstoff

ergiebt.

Der zweite Nucleinniederschlag von 0,19 g ergiebt 0,004 g Harnsäure und 0 g Basen.

Die vereinigten Filtrate werden wie in Versuch I mit verdünnter Schwefelsäure gekocht. Es wurden neben Spuren von Basen 0,13 g Harnsäure erhalten.

Das definitive Resultat stellt sich also folgendermaassen:

	Basen-N	Harnsäure
Ausgangsmaterial	0,0255	0,25
Wiedergefunden	0,029	0,23

Versuch III.

0,5 g thymonucleinsaures Natrium wird mit 0,5 g Harnsäure wiederum genau so angesetzt, wie in Versuch I. Nach 18stündigem Stehen war 0,2 g Harnsäure ausgefallen. Die sofort ausgefallene Menge von Nuclein betrug 1,29 g.

In den vereinigten Filtraten fielen noch 0,001 g aus, welche vernachlässigt wurden.

Die Nucleine wurden genau so analysirt wie in Versuch I und II, wobei die erste Portion eine beträchtliche Menge Harnsäure lieferte. Dieselbe wurde nach Horbaczewski umkristallisirt und ergab

0,09 g Harnsäure,
0,032 g Basenstickstoff.

Aus den vereinigten Filtraten wurden erhalten:

0,15 g Harnsäure,
0,006 g Basenstickstoff.

Das Resultat des dritten Versuchs stellt sich also folgendermaassen dar:

	Basen-N	Harnsäure
Ausgangsmaterial	0,0255	0,5
Wiedergefunden	0,038	0,44

Die Versuche zeigen in erster Linie als wichtiges Resultat, dass der Niederschlag in allen drei Fällen Harnsäure einschloss. In sehr bedeutender Menge findet sich die Harnsäure in dem Nucleinniederschlag des dritten Versuchs, wo die gefundene Harnsäuremenge nahezu so gross ist, wie die in ihm enthaltene Basenmenge, sie stellt sich sogar wahrscheinlich noch höher als gefunden wurde, da, wie schon Horbaczewski betonte, bei der Umfällung aus Schwefelsäure Harnsäure in ganz geringen Mengen durch Anwesenheit von reichlichen Basen zurückgehalten werden kann. Wir haben in den Versuchen scheinbar um ein Minimum grössere Mengen von Basen wieder gefunden, als wir in der Nucleinsäure verwandt haben. Es liegt dies vor Allem wohl daran, dass wir die Mengen auf der Handwage und nicht auf der Prä-



cisionswage abwogen, wodurch es sicher ist, dass wir jeweils etwas mehr Nucleinsäure verwandten.

Immerhin stimmen die Resultate so gut überein, dass sie ein absolut klares Bild geben und sie sagen uns soviel, dass auch hier sicherlich physikalische Verhältnisse eine grössere Rolle spielen, welche die Harnsäure einmal mitreissen, das andere Mal in Lösung bleiben lassen. Irgendwelche Schlüsse, wie sie Seo aus seinem Versuche ziehen zu dürfen glaubt, sind sicherlich nicht statthaft.

Ausser den interessanten physiologischen Resultaten über die Umsetzung der Nucleinsubstanzen und die Ausscheidung des Allantoins im Organismus des Kaninchens und des Hundes möchten wir als Ergebniss unserer Untersuchungen ansehen, dass alle Beweise, welche bis jetzt für das Bestehen einer Harnsäure-Nucleinsäureverbindung geführt worden sind, hinfällig sind. Wir sind überhaupt der Ansicht, dass erst eine Klärung der chemischen Constitution und womöglich der Synthese der Nucleinsäure abgewartet werden muss, ehe über derartige Reactionen der Nucleinsäure weiter discutirt werden kann.

Literatur.

Minkowski, O., Die Gicht. In Nothnagel's Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie. 1903. Bd. 7. H. 2. S. 190.

Derselbe, Discussion zum Vortrag von His. Verhandlungen des 18. Congresses für Medicin. Wiesbaden 1900. S. 438.

Goto, M., Ueber die Lösung der Harnsäure durch Nucleinsäure und Thyminsäure. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. 30. S. 473. 1900.

Ebstein, W., Die Natur und Behandlung der Gicht. Wiesbaden 1905.

Schittenhelm, A. In Ebstein's Natur und Behandlung der Gicht. S. 144.

Sachs, F., Ueber die Nuclease. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905. Bd. 46. S. 337.

Abderhalden und Schittenhelm, Der Auf- und Abbau der Nucleinsäuren im thierischen Organismus. Ebendas. 1906. Bd. 47. S. 452.

Schittenhelm, A., Bemerkungen über den Nucleinstoffwechsel. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1906. Bd. 89. S. 266. (S. dort weitere Literatur.)

Weintraud, Harnsäure im Blut und ihre Bedeutung für die Entstehung der Gicht. Wiener klinische Rundschau. 1906. No. 1.

Soetbeer, Ueber den Einfluss der Nahrungsaufnahme auf die Ausscheidung der Harnsäure bei der Gicht. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. 40. S. 75. 1903.

Bloch, Beiträge zur Kenntniss des Purinstoffwechsels beim Menschen. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 83. H. 5. S. 517. 1905.

Nicolaier und Dohrn, Ueber den Werth der His'schen Methode zur Harnsäurebestimmung. Deutsches Archiv f. klin. Medicin. 1907. Bd. 91. S. 151.

Taylor, A. E., The Journal of Biolog. Chemistry. I. S. 177. 1906. Siehe Centralblatt f. Physiologie. 1906. No. 12. S. 405.

Schittenhelm und Bendix, Ueber das Schicksal der in die Blutbahn eingebrachten Nucleinsäure. Deutsche med. Wochenschr. 1904. No. 32. S. 1164.

Seo, Y., Ueber die Harnsäureverbindung der Nucleinsäure. Archiv f. exp. Patholog. u. Pharmakologie. 1907. Bd. 58. S. 75.

Steudel, A., Zur Kenntniss der Thymonucleinsäuren. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1904. Bd. 42; 1905. Bd. 43 und 46.



Derselbe, Die Zusammensetzung der Nucleinsäure aus Thymus und Heringsmilch. Ebendas. 1906. Bd. 49.

Derselbe, Die Oxydation der Nucleinsäure. Ebendas. 1906. Bd. 48.

Schittenhelm und Bendix, Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Nucleinsäuren auf den thierischen Organismus. Diese Zeitschrift. 1905. Bd. 2. S. 166.

Wiechowski, Bedeutung des Allantoins im Harnsäurestoffwechsel. Hofmeister's Beiträge der chem. Physiologie u. Pathologie. 1908. Bd. 11. S. 1909.

Bendix, E. und A. Schittenhelm, Ueber die Ausscheidungsgrösse per os, subcutan und intravenös eingeführter Harnsäure beim Kaninchen. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1904. Bd. 42. S. 461.

Heilner, Ueber die steigernde Wirkung des subcutan eingeführten Harnstoffs auf den Eiweissstoffwechsel. Münchn. Zeitschr. f. Biologie. Bd. 52.

VIII.

Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie zu Lemberg.

Ueber die Beziehungen zwischen dem Gesammtstickstoffwechsel und der Harnsäureausscheidung (Purinwechsel).

Von

Prof. Dr. **E. Biernacki.**

Im Laufe meiner Untersuchungen[1]) über den Einfluss grösserer Fettmengen („überfetteter" Nahrung) auf den Magendarmcanal und den Stoffwechsel ging ich auf die nochmalige Prüfung der Frage, die schon von Horbaczewski und Kanera[2]), dann von Kaufmann und Mohr[3]) ganz eingehend berücksichtigt wurde, und zwar die Harnsäureausscheidung bei Fett- und Kohlehydratzulagen. Nach übereinstimmenden Ergebnissen dieser Verfasser wird beim Menschen durch etwa 100—200 g Butter oder Rohrzucker, als Zusatz zu einer constanten Kost im Laufe einiger Tage, Abnahme der Harnsäureausscheidung, zwar eine nicht bedeutende (z. B. von 0,705 g auf 0,664 g, von 0,543 g auf 0,466 g u. s. w.) bewirkt. Aehnliches beobachtete in einem Versuche mit Butter auch Hermann[4]); dagegen berichten Rosenfeld und Orgler[5]), deren Beobachtungen nicht in ununterbrochener Reihenfolge angestellt waren, über Zunahme der Harnsäure beim Verzehren von Fleisch und Butter oder Fleisch und Zucker.

In meinen an einem Hunde ausgeführten Versuchen, wo die Butterperioden noch länger (6—12 Tage) als bei Horbaczewski und Kanera oder Kaufmann und Mohr dauerten, erwiesen sich die Ergebnisse gar

1) Ueber den Einfluss der überfetteten Nahrung auf den Magendarmcanal und den Stoffwechsel. Centralbl. f. d. gesammte Physiol. u. Path. d. Stoffw. 1907. No. 11. Ausführlicher nebst Literaturangaben: Poln. Arch. f. biol. u. med. Wissensch. 1907. Bd. III. (Lemberg.)

2) Horbaczewski und Kanera, Monatsh. f. Thierchemie. 1886. Nach Cit.

3) Kaufmann und Mohr, Beiträge zur Alloxurkörperfrage und zur Pathologie der Gicht. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 74. 1902. S. 141—162, 348—369, 586—614.

4) Hermann, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 43. 1889.

5) Rosenfeld und Orgler, Zur Behandlung der harnsauren Diathese. Centralbl. f. inn. Med. 1897.



nicht gleichlautend und dazu recht eigenthümlich (s. die erste Tabelle). Während im ersten Versuche bei Verabreichung einer rein vegetabilen Kost (Maisgrütze) in der sechstägigen Butterperiode keine Veränderung der Harnsäureausscheidung sich bemerkbar machte, stieg dieselbe im zweiten, unter einer gemischten, doch noch vorwiegend vegetabilen Nahrung (50 g Pferdefleisch + 220 g Reis) in den ersten 9 Buttertagen ziemlich deutlich an; wieder im dritten (150 g Fleisch + 170 g Reis), in welchem bei Zulage von Fett eine aequicalorische Reismenge entzogen wurde, war in der Butterperiode eine kleine Abnahme von Harnsäure vorhanden. Auffallender Weise fiel aber die Harnsäureausscheidung — dazu recht beträchtlich — in beiden ersten Versuchen erst in der Nachperiode und im ersten Versuche eine Woche nach der Wegnahme von Butter und trotz Veränderung der vegetabilen Kost auf eine gemischte. Demgegenüber trat die Harnsäureabnahme in meinem Kohlehydrat- (Reissteigerung) und Zuckerversuche in Uebereinstimmung mit den citirten Forschern gleich in der Zulageperiode auf.

Worauf diese merkwürdige „Nachwirkung“ des Fettes und überhaupt die Unterschiede zwischen meinen und anderer Forscher Ergebnissen, trotz scheinbar gleicher Versuchsbedingungen, beruhten, liess sich auf Grund der zu Gebote stehenden Materialien nicht aufklären. Um im Voraus hervorzuheben, spielte hierbei der Umstand sicher keine Rolle, dass ich meine Beobachtungen am Hunde anstellte, dessen Purinwechsel gewisse Abweichungen von demjenigen des Menschen zeigt.[1]) Aus Anlass anderweitiger Untersuchungen nahm ich die in Rede stehende Frage in letzter Zeit an zwei neuen Hunden wieder auf (s. Versuchstabellen 5, 6, 7): in diesen neuen Versuchen kam die Harnsäureabnahme gleich in der Fettperiode — also wie beim Menschen — zum Vorschein. Es ermöglichte nun die Zusammenstellung dieser neuen Daten mit den älteren den Nachweis einiger allgemeiner Abhängigkeiten, in deren Lichte meine wechselnden Ergebnisse, zugleich auch einige gegenwärtige Probleme des Purinwechsels nicht mehr so räthselhaft erscheinen. Nicht wenig war es dabei auch dem Umstande zu verdanken, dass ich in der neuen Versuchsserie neben den Harnsäurebestimmungen (wie früher nach der Methode Ludwig-Salkowski) parallele Gesammtpurinbestimmungen [Methode Camerer-Arnstein[2])] ausführte; leider war das in den früheren Versuchen ganz einfach aus Mangel an Material unmöglich. Ausserdem wurde ein Versuch (7) gemäss dem seit der Arbeit von

1) Bekanntlich reagirt der Hundeorganismus auf Zufuhr von Nucleinen, Hypoxanthin, Harnsäure nicht so viel mit Harnsäurezunahme, wie mit Erscheinen grösserer Allantoinmengen im Harn, was beim Menschen nur in geringem Grade oder gar nicht stattfindet (Salkowski, Minkowski, Th. Cohn, vergl. A. Magnus-Levy im v. Noorden'schen Handb. Bd. I. S. 129. 1906).

2) Die Filter mit den sorgfältigst gewaschenen Silberniederschlägen liess ich etwa 24—36 Std. lang über der Schwefelsäure bleiben; erst nachher wurden sie in Kjeldahl'sche Kolben gebracht. Auf diese Weise hoffte ich das eventuell im Niederschlag zurückbleibende flüchtige Ammoniak zu vertreiben, durch welches die nach Camerer-Arnstein'scher Methode erhaltenen Werthe etwas zu hoch ausfallen können.

Burian und Schur üblichen Differenciren von „endogener“ und „exogener“ Harnsäure mit purinfreier Kost (Reis + Milch) angestellt: die Resultate sind dabei bis auf eine Erniedrigung absoluter Werthe von Purinen ganz gleich ausgefallen, wie bei purinhaltiger Kost (Pferdefleisch und Reis). Allerdings wurde bei letzterer die grösste Sorgfalt auf Zufuhr möglichst gleichartigen purinhaltigen Materials (d. h. gleicher exogener Purinmengen) gelegt: es wurden also grössere, für 10—12 Tage ausreichende Stücke von Pferdefleisch verwendet und getheilte Portionen im eingefrorenen Zustande aufbewahrt. Es sei speciell betont, dass ein Zusammentreffen von Fleischwechsel und Veränderung des Harnsäureverhaltens sich nicht einmal nachweisen liess.

Auf den Tabellen bezeichne ich unter P-N = Gesammtpurin-N, U-N = Harnsäure-N und „U-Cf“ (Harnsäurecoefficient) — in Procentzahlen das Verhältniss der Harnsäure zur Gesammtpurinmenge: es scheint das mir anschaulicher und consequenter, eben angesichts des Umstandes, dass man auf dieselbe Weise das Verhältniss von Harnstoff, Ammoniak, Aminosäuren u. s. w. zum Gesammtstickstoff im Harn bezeichnet.

Versuche I—IV (vom Jahre 1906—1907).

Alle vier Beobachtungen wurden an einem Hunde angestellt, Versuch II und III in ununterbrochener Versuchsleitung. Einzelheiten cf. im Centralbl. f. d. Stoffwechsel. 1907. No. 11.

Durchschnittswerthe.

Gewicht des Hundes	Datum	Nahrung	Harn ccm	Gesammt-N g	U-N mg	N-Bilanz pCt.
		Versuch I.				
11. 12. 8840 g	11.—18. 12.	Vorperiode. 200 g Maisgrütze = 24 g Eiw. (3,9008 g N) + 24 g Fett + 132 g Kohleh. = 860 Cal.	550	2,7908	16,2	+ 19,9
19. 12. 8740 g	19.—21. 12.	Fettperiode. Maisgrütze + Butter = 23 g Eiw. (3,7098 g N) + 59 g Fett + 125 g Kohleh. = 1160 Cal.	533	2,5214	16,7	+ 19,5
	22.—24. 12.		513	2,4362	16,3	
25. 12. 8850 g	25.—27. 12.	Nachperiode I. Maisgrütze ohne Butter = 15.5 g Eiw. (2,4984 g N) + 15,5 g Fett + 84 g Kohleh. = 550 Cal.	321	2,1138	11,8	+ 0,9
	28.—30. 12.		333	2,0814	5,4	
31. 12. 8570 g	31. 12.—2. 1.	Nachperiode II. 50 g Rindfleisch + 200 g Reis = 24 g Eiw. (3.9832 g N) + 6 g Fett + 162 g Kohleh. = 820 Cal.	450	2,1026	7,1	+ 29,5
5. 1. 8630 g	3.—5. 1.		507	1,9802	6,1	
		Versuch II.				
1. 2. 8750 g	1.—5. 2.	Vorperiode. 50 g Pferdefleisch + 220 g Reis = 26 g Eiw. (4,306 g N) + 6,2 g Fett + 178 g Kohleh. = 870 Cal.	580	3,2208	27,4	+ 14,7
6. 2. 8990 g	6.—8. 2.	Fettperiode. Idem + 50 g Butter = 26 g Eiw. (4,306 g N) + 56,2 g Fett + 178 g Kohleh. = 1330 Cal.	617	3,0828	30,7	
	9.—11. 2.		603	3,0200	30,5	+ 14.4
	12.—14. 2.		613	2,9458	33,3	
16. 2. 9650 g	15.—17. 2.		600	2,9760	25,2	
	18.—20. 2.	Nachperiode. Idem ohne Butter = 870 Cal.	603	2,7616	8,2	+ 20,5
23. 2. 9720 g	21.—23. 2.		593	2,5474	8,3	



Gewicht des Hundes	Datum	Nahrung	Harn ccm	Gesammt-N g	U-N mg	N-Bilanz pCt.
		Versuch III.				
23. 2. 9 720 g	24.—26. 2.	Vorperiode. 150 g Pferdefleisch + 170 g	590	4,9204	15,8	+ 21,0
	27. 2.—1. 3.	Reis = 45 g Eiw (7,2332 g N) + 7,7 g	480	5,1746	15,2	
		Fett + 138 g Kohleh. = 820 Cal.				
2. 3. 9 650 g	2.—4. 3.	Fettperiode. 150 g Fl. + 50 g Reis	583	5,0132	12,4	+ 13,0
	5.—7. 3.	+ 40 g Butter = 38 g Eiw. (6,072 g N)	417	4,9166	13,6	
	8.—10. 3.	+ 46,7 g F. + 56 g Kohleh. = 820 Cal.	450	4,4494	14,0	
11. 3. 9 550 g	11.—13. 3.	Nachperiode. Nahrung wie in der Vor-	480	4,9916	15,0	+ 20,8
	14.—16. 3.	periode.	470	4,8158	12,4	
17. 3. 9 900 g	17.—19. 3.	Kohlehydratperiode. Nahrung wie	483	4,7678	12,1	+ 29,0
22. 3. 10 350 g	20.—22. 3.	oben + 100 g Reis (17.—19. 3.) oder	760	5,8174	11,0	+ 14,1
		80 g Reis (20.—22. 3.) = 50.5 resp.				
		49 g Eiw. (8,3934 g N oder 8,1614 g N)				
		+ 8,7 (8,5) g Fett + 218 (202) g Kohleh.				
		= 1180 resp. 1110 Cal.				
		Versuch IV.				
3. 4. 9550 g	3.—7. 4.	Vorperiode. 150 g Fleisch + 170 g Reis	680	6,7888	17,1	— 6,6
		= 45 g Eiw. (7,2332 g N) + 7,7 g Fett				
		+ 138 g Kohleh. = 820 Cal.				
8. 4. 9400 g	8.—11. 4.	Zuckerperiode. Idem + 50 g Rohrzuck.	450	4,9134	14.7	+ 21,9
14. 4. 9900 g	11.—13. 4.	Idem + 60 g Rohrzucker.	474	4,8034	11,0	

N-Werthe im Koth pro die. Versuch I: 11.—18. 12. — 0,3396 g; 19.—24. 12. — 0,5062 g; 25.—30. 12. — 0,3782 g; 31. 12.—5. 1. — 0,7550 g. Versuch II: 1.—5. 2. — 0,4500 g; 6.—17. 2. — 0,6732 g; 18.—23. 2. — 0,7650 g. Versuch III: 24. 2.—1. 3. — 0,6662 g; 2.—10. 3. — 0,4890 g; 11.—16. 3. — 0,8268 g; 17.—22. 3. — 1,1882 g. Versuch IV: 3.—7. 4. — 0,9308 g; 8.—13. 4. — 0,7898 g.

Mit der Entwickelung und der immer besseren Präcisirung der Horbaczewski'schen These von Harnsäure, bezw. Purinkörpern als Producten eines speciellen Stoffwechsels (des Nucleinwechsels) ging die Entwickelung der Ueberzeugung von der Selbstständigkeit des Purinwechsels, bezw. deren Unabhängigkeit von dem allgemeinen N-(Eiweiss-)wechsel einher. Es beobachteten Schreiber und Waldvogel[1]) beim dreitägigen Hungern eine allmähliche Abnahme der Harnsäure neben steigenden Gesammtstickstoffwerthen: nach ihrer Meinung sei es also ein „Unding, die ausgeschiedene Harnsäure in Beziehung zum Gesammt-N und zum Harnstoff zu setzen.“ Es werden weiter Beobachtungen von Siven[2]) und Hirschfeld[3]) gerne citirt, in welchen bei stark wechselnden Eiweissmengen in der Nahrung nur ganz geringe Harnsäureschwankungen zum Vorschein kamen, so z. B. bei Siven unter 18—145 g Eiweiss in der

1) Schreiber und Waldvogel, Beiträge zur Kenntniss der Harnsäureausscheidung unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 42. H. 1. 1899. S. 69.

2) Siven cit. nach A. Magnus-Levy im v. Noorden'schen Handb. Bd. I. S. 121. 1906.

3) Hirschfeld, Beiträge zur Ernährungslehre des Menschen. Virchow's Arch. Bd. 114. 1888.

Versuch V.

Junger Dackl. Constante Kost: 100 g Pferdefleisch + 150 g Reis in 800 ccm Wasser mit 6 g Kochsalz (reines NaCl = 5,884 g) gekocht: 30,5 g Eiweiss (5,2474 g N) + 5,5 g Fett + 121,5 g Kohlehydrate. Calorienwerth = 674 Cal. In der Fettperiode Zusatz von 40 g Tafelbutter täglich: Cal. = 1046. Kothuntersuchungen alle 4 Tage.

Gewicht des Hundes: zu Beginn der Vorperiode 5700 g; zu Beginn der Fettperiode 5450 g; zu Beginn d. Nachperiode 5620 g: zu Ende d. Nachperiode 5410 g.

Datum	Periode	Harn	Specifisches Gewicht	Gesammt-N	P-N	U-N	Durchschnitt Harn	Durchschnitt Gesammt-N	Durchschnitt P-N	Durchschnitt U-N	Durchschnitt U-Cf	Durchschnitt N-Bilanz
		ccm		g	mg	mg	ccm	g	mg	mg	pCt.	pCt.
12. 12.	Vorperiode	665	15	4,5142	22,7	15,5						
13. 12.		590	16	4,8313	16,8	10,7	584	4,6639	17,5	11,7	66,8	+ 2,1
14. 12.		450	19	4,2446	12,8	9,3						
15. 12.		630	15	5,0657	17,9	11,4						
16. 12.		650	14	4,4996	16,8	11.8						
17. 12.		630	17	5,3547	19,5	13,0	617	4,8194	17,1	11,7	68,5	— 3,1
18. 12.		560	18	4,5276	16,0	12,3						
19. 12.		630	16	4,8976	16,3	9,7						
							601	4,7417	17,3	11,7	67,6	— 0,5
20. 12.	Fettperiode	320	23	3,6652	12,4	7,4						
21. 12.		660	15	3,8652	37,6	5,1	615	3,9791	20,1	5,9	29,3	+ 13,2
22. 12.		790	12	4,3809	16,3	6,1						
23. 12.		890	14	4,0052	14,3	5.3						
24. 12.		660	14	3,8310	17,1	8,5						
25. 12.		660	14	4,5835	17,1	10,2	625	4,4581	17,3	10,0	57,7	+ 6,7
26. 12.		550	15	4,3897	17,1	8,5						
27. 12.		630	14	5,0282	17,9	13,0						
							620	4,2186	18,7	7,9	42,2	+ 9,9
28. 12.	Nachperiode	570	15	4,1948	19,2	16,2						
29. 12.		620	16	5,1091	19,4	8,0	585	4,5939	16,1	10,7	66,4	— 1,4
30. 12.		450	17	3,3351	9,3	5,8						
31. 12.		700	18	5,7364	16.3	12,7						
1. 1.		650	13	4,1129	26,0	10,1						
2. 1.		690	13	4,1513	14,3	10,7	665	4,2313	17,3	9,9	57,2	+ 12,4
3. 1.		660	13	4,3474	13,7	10,2						
4. 1.		660	14	4,3135	15,4	8,5						
							628	4,4126	16,7	10,3	61,6	+ 5,5

N-Werthe im Koth pro die: Vorperiode 12.—15. 12. — 0,4697 g.
16.—19. 12. — 0,5941 g.
Fettperiode 20.—23. 12. — 0,5757 g.
24.—27. 12. — 0,4357 g.
Nachperiode 28.—31. 12. — 0,7317 g.
1.—4. 1. — 3610 g.

Kost 0,433—0,478 g Harnsäure. Vielleicht nimmt nur die neuere Arbeit von Hirschstein[1]), der eine Vermehrung der Harnsäure (Methode Hopkins-Denigès) nach reichlicher Zufuhr von purinfreiem Eiweiss angiebt, eine Sonderstellung ein.

1) L. Hirschstein, Die Beziehungen der endogenen Harnsäure zur Verdauung. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 87. 1907. S. 229—241. Indem der Verfasser bei mehrmaligen Bestimmungen im Laufe des Tages höhere Harnsäurewerthe, bezw. deren Steigerung nach Eiweissnahrung, und dazu noch Purine im Darminhalt auch bei purinfreier Nahrung findet, führt er die „endogene" Harnsäure auch zum grössten Theil auf den Darmcanal: die Purine sollen von Verdauungssäften stammen. Letzteres

Versuch VI.

Junger Hund. Constante Kost: 100 g Pferdefleisch + 160 g Reis nebst 6 g (5,884 g NaCl) Kochsalz in 800 ccm Wasser gekocht = 31,2 g Eiweiss (5,3635 g N) + 5,6 g Fett + 129,5 g Kohlehydrate = 710 Cal. In der Zuckerperiode Zusatz täglich von 40 g (6.—8. 2.) bezw. 50 g (9.—11. 2.) Rohrzucker. Calorienwerth = 995 Cal. Kothuntersuchungen im Sammelkoth für ganze Perioden.

Gewicht des Hundes: 31. 1. — 5290 g; 6. 2. — 5400 g; 12. 2. — 5780 g; 17. 2. — 5620 g.

Datum	Periode	Harn	Specifisches Gewicht	Gesammt-N	P-N	U-N	Durchschnitt Harn	Gesammt-N	P-N	U-N	U-Cf	N-Bilanz
		ccm		g	mg	mg	ccm	g	mg	mg	pCt.	pCt.
31. 1.	Vorperiode	530	16	4,0484	11,9	7,4						
1. 2.		630	14	3,7782	15,9	10,6	640	4,0887	14,2	9,5	66,9	—
2. 2.		760	15	4,4394	14,9	10,6						
3. 2.		620	14	3,5519	13,9	10,4						
4. 2.		680	15	4,2389	15,2	9,5	617	3,8017	14,8	10,7	72,3	—
5. 2.		550	17	3,6142	15,4	12,3						
							629	3,9452	14,5	10,1	69,7	+ 15,5
6. 2.	Zuckerperiode	580	14	3,2902	16,2	9,7						
7. 2.		500	15	3,2295	14,0	2,8	547	3,1588	15,1	7,8	51,6	—
8. 2.		560	14	2,9566	—	11,0						
9. 2.		650	14	3,3587	12.7	10,9						
10. 2.		630	12	3,5738	12,2	8,8	583	3,2331	15,3	8,3	54,2	—
11. 2.		470	16	2,7669	21,0	5,2						
							565	3,1959	15,2	8,1	52,9	+ 28,9
12. 2.	Nachperiode	620	15	4,1090	15,6	10,6						
13. 2.		690	15	4,4955	13,5	11,6	647	4,4722	14,4	10,9	75,6	—
14. 2.		630	16	4,8122	14,1	10,6						
15. 2.		540	20	3,7212	13,6	10,6						
16. 2.		580	17	4,4303	13,0	9,7	597	4,2441	13,9	11,1	79,8	—
17. 2.		670	15	4,5909	15,1	13,1						
							622	4,3681	14,2	11,0	77,4	+ 8,8

N-Werthe im Koth pro die: Vorperiode 31. 1.—5. 2. — 0,5887 g.
Zuckerperiode 6.—11. 2. — 0,6143 g.
Nachperiode 12.—17. 2. — 0,5219 g.

Nimmt man das Verhältniss der ausgeschiedenen Harnsäure zum eingeführten Stickstoff — es muss eben dieser Umstand, was nicht immer geschieht, streng berücksichtigt und mit dem gleich zu besprechenden nicht verwechselt werden, — so bestätigen unsere Versuche die geltenden Ansichten. Im Laufe einzelner Versuche sehen wir bei gleichbleibender Eiweisszufuhr deutlich verschiedene Harnsäuremengen (vergl. besonders Versuch II, V), und nahm bei bedeutender Steigerung der N-Menge (etwa um 75 pCt.) mittelst purinfreien Eierweiss (Versuch VII) die Harnsäureausscheidung nicht nur zu, eher ab. Freilich nimmt die Harnsäure bei Steigerung des Stickstoffs in der Nahrung mittelst Fleisch auch zu (Versuch II, Nachperiode und Versuch III, Vorperiode) — das ist selbstverständlich.

können Brugsch und Schittenhelm (Diese Zeitschr. Bd. IV. S. 761) nicht bestätigen; geringe Purinmengen im Darminhalt bei purinfreier Nahrung führen sie auf Bakterienleiber zurück. Ueber die Herkunft einer eventuellen Harnsäuresteigerung bei purinfreiem Eiweiss s. unsere Ausführungen unten.



Versuch VII.

Derselbe Hund wie im Versuch VII. Purinfreie Nahrung: 300 ccm Milch + 140 g Reis nebst 5 g (4,904 g NaCl) Kochsalz = 20,8 g Eiweiss (3,3111 g N) + 11 g Fett + 125,5 g Kohleh. Cal. = 700; in der Fettperiode Zusatz von 40 g Butter täglich; Cal. = 1072; in der Eierweissperiode Zusatz von 97 g hart gekochtem und fein gehacktem Eierweiss (von 4 Eiern). Der N-Gehalt betrug in dieser Periode 5,5268 g (34 g Eiweiss). Kothuntersuchungen im Sammelkoth von ganzen Perioden.

Gewicht des Hundes: 18. 2. — 5620 g; 24. 2. — 5500 g; 2. 3. — 5790 g; 8. 3. — 5740 g; 14. 3. — 5870 g.

Datum	Periode	Harn	Specifisches Gewicht	Gesammt-N	P-N	U-N	Durchschnitt Harn	Durchschnitt Gesammt-N	Durchschnitt P-N	Durchschnitt U-N	Durchschnitt U-Cf	Durchschnitt N-Bilanz
		ccm		g	mg	mg	ccm	g	mg	mg	pCt.	pCt.
18. 2.	Vorperiode	500	15	2,8644	9,8	2,7						
19. 2.		680	14	3,1699	11,4	5,7	620	3,0681	10,9	4.1	37,6	—
20. 2.		680	13	3,1699	11,4	3,8						
21. 2.		600	12	2,6959	10,1	5,0						
22. 2.		460	16	2,2994	7,7	2,5	573	2,7895	10,2	4,9	48,0	—
23. 2.		660	15	3,3733	12,9	7,4						
							597	2,9288	10,5	4,5	42,8	— 4,9
24. 2.	Fettperiode	530	14	2,4409	11,9	5,9						
25. 2.		510	15	2,2629	11,4	0,0	547	2,3542	11,7	2,5	21,3	—
26. 2.		600	12	2,3589	11,7	1,6						
27. 2.		560	12	2,0758	11,0	1,5						
28. 2.		590	12	2,2533	11,6	1,6	567	2,0609	10,6	1,0	9,4	—
1. 3.		550	06	1,8535	9,2	0,0						
							557	2,2076	11,1	1,7	15,3	+ 18,3
2. 3.	Nachperiode	550	13	2,0697	7,7	4,6						
3. 3.		610	13	2,6038	13.8	5,2	570	2,2374	9,7	4,8	49,4	—
4. 3.		550	13	2,0388	7,7	4,7						
5. 3.		630	13	2,6892	10,6	3,5						
6. 3.		560	13	2,0228	9,4	7,9	580	2,3366	11,3	5,3	46,9	—
7. 3.		550	13	2,2978	13,9	4,6						
							576	2,2870	10,5	5,0	47,6	+ 14,0
8. 3.	Eierweissperiode	610	13	2,9273	8,6	3,4						
9. 3.		660	12	2,9438	14.9	3,7	650	2.9808	12,3	5,6	45,5	—
10. 3.		680	12	3,0713	13,4	9,6						
11. 3.		670	13	3,4422	13,3	3,7						
12. 3.		610	13	3,3062	—	1,7	647	3,4170	13,1	2,4	18,3	—
13. 3.		660	13	3,5027	13,0	1,9						
							648	3,1989	12,7	4,0	31,4	+ 30,5

N-Werthe im Koth pro die: Vorperiode 18.—23. 2. — 0,5441 g.
Fettperiode 24. 2.—1. 3. — 0.4978 g.
Nachperiode 2.—7. 3. — 0,5599 g.
Eierweissperiode 8.—13. 3. — 0,6422 g.

Berücksichtigt man aber das Verhältniss der ausgeschiedenen Harnsäure zum ausgeschiedenen Stickstoff im Harn, so stehen meine Erfahrungen mit der These der Unabhängigkeit des Purinwechsels anscheinend im grellen Widerspruch. Denn fast überall machen die Harnsäure und der Gesammtstickstoff im Harn — freilich ohne strenge Parallele — gleichnamige Schwankungen durch, so dass ein deutliches Ansteigen und vor Allem ein unzweideutiges Herabfallen der Gesammt-N-Werthe von einer Zu- bezw. Abnahme der Harnsäure begleitet ist. Diese Thatsache war schon in meinen älteren Versuchen



(wo nota bene die Ernährungsbedingungen nicht immer gleich waren) nicht zu leugnen; sie fällt in den neueren noch zweifelloser auf und — um zu betonen — ganz unabhängig von der Untersuchungsperiode, d. h. ebenso gut bei Zufuhr von Fett oder Kohlehydraten, wie vor oder nach derselben.

Der Parallelismus zwischen den U- und Gesammt-N-Werthen ist eine durchaus nicht nur meinen Hundeversuchen eigene Erscheinung. Es sprechen schon Kaufmann und Mohr von diesem Parallelismus sowohl in den ihrigen wie Horbaczewski's und Kanera's Fett- und Kohlehydratversuchen (vergl. loc. cit. S. 149 und 151): noch früher führen Schreiber und Waldvogel zwei Tabellen an zum Beweis, dass, „trotzdem es nicht angeht, die gesammte ausgeschiedene Harnsäure zum Gesammt-N in Beziehung zu setzen", doch „ein gewisser Parallelismus zwischen Harnsäure und Stickstoff bestehen kann": thatsächlich schied diejenige Versuchsperson, die bei gleicher Nahrung mehr N als die andere abgab, auch mehr Harnsäure aus. Auch lässt sich dasselbe an anderen Stellen der Arbeit von Schreiber und Waldvogel nachweisen, z. B. in ihren Versuchen mit Natriumsalicylat, welches nebst Steigerung der Harnsäureausscheidung zugleich Zunahme des Gesammtstickstoffs im Harn bewirkte. Bei Durchsicht der Literatur finde ich übrigens die Thatsache in ausgesprochener Form in vielen anderen Arbeiten [z. B. bei Rzetkowski[1])], überhaupt so constant, dass sie als eine Regel angesehen werden darf.

Allerdings muss es hervorgehoben werden, dass das Parallelgehen der Gesammt-N- und Harnsäurewerthe vor Allem an Durchschnittswerthen von 3—4tägigen Untersuchungsperioden in zweifelloser Weise zum Vorschein kommt: es fiel die Erscheinung auch vor Allem Denjenigen auf, die sich der Durchschnittswerthe bedient haben (z. B. Kaufmann und Mohr). Unter Zugrundelegung nur einzelner Tageswerthe (wie bei Schreiber und Waldvogel) kann die Thatsache sehr leicht entgehen, als einzelne Tageswerthe, was auch auf meinen Tabellen häufig der Fall ist, eben ein Auseinandergehen beider Werthe mitunter zeigen. Doch kommen Fälle vor — vergl. z. B. die von v. Noorden angeführte Zahlenreihe in dessem Handbuch auf der Seite 141, Bd. II —, wo auch Tageswerthe eine merkwürdige Parallele aufweisen.

Andererseits darf man die Existenz von Ausnahmen nicht leugnen, und lassen sich z. B. bei Brugsch und Schittenhelm[2]) in deren Gichtarbeit die in Rede stehenden Parallelen schwieriger demonstriren, als in anderen Arbeiten. Es haben aber diese Autoren viel mit Nuclein- und Purinzufuhr experimentirt; es kann durch eine solche Zufuhr im Laufe eines Versuches die Parallele zwischen Harnsäure und Gesammt-N sehr leicht gestört werden. Freilich bleibt dies wieder nicht ohne Ausnahme, weil durch die Purinzufuhr die Gesammt-N-Ausscheidung über die zu-

1) Rzetkowski, Zur Lehre vom Stoffwechsel bei chronischer Nierenentzündung. Zeitschr. f. klin. Med. 1902. Bd. 46.

2) Brugsch und Schittenhelm, Zur Pathologie der Gicht. Ztschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. IV. H. 2. 1907. Ss. 438—446, 480—551. Bd. V. 1908. S. 215.



geführte N-Menge hinaus gesteigert werden kann[1]), so dass die Parallele zu gewissem Grade mitunter aufrecht erhalten bleibt.

Einige Ausnahmen giebt es aber auf meinen Tabellen, trotzdem keine exogene Nuclein- oder Purinzufuhr stattgefunden hatte. Am wenigsten fällt dabei in die Wagschale der Eierweissversuch, in welchem trotz Steigerung des Gesammt-N im Harn die Harnsäure eher ab- als zugenommen hatte: der Versuch, wie wir unten sehen werden, birgt trotzdem gleich anderen eine entscheidende Thatsache in sich. Dagegen handelt es sich speciell um die Versuche I und II: in beiden war der Gesammt-N im Harn in der Fettperiode ziemlich deutlich herabgedrückt und erwiesen sich trotzdem die Harnsäurewerthe im ersten Versuche unverändert und im zweiten während der ersten 9 Tage sogar gesteigert.

Es sind doch nur scheinbare Ausnahmen. Denn in der ganzen Erscheinung handelt es sich um die Parallele „an sich" nicht; sie bedeutet auch nicht einen causalen Zusammenhang zwischen ihren beiden Componenten — in welchem Falle eigentlich keine Ausnahmen zu dulden wären. Die parallelen Paarungen der Harnsäure- und Gesammt-N-Werthe sind nur congruente Folgen eines dritten Momentes. Es existirt auch die Parallele nur, so lange ein gewisser quantitativer Stand einen Componenten, und eben des Gesammtstickstoffs im Harn im gegebenen Falle dasselbe in Bezug auf das Verhalten des N-Umsatzes bedeutet, was er in einem anderen bedeutet hat. Es spitzt sich eben die Sache dahin zu, dass vor Allem eine Abnahme des Gesammt-N im Harne mit einer Abnahme des N-(Eiweiss-)Umsatzes nicht unbedingt einhergeht.

Es ist dies und darauf das Uebrige zur Genüge klar geworden, sobald ausser den Harnstickstoffwerthen auch N-Kothwerthe zur Discussion herangezogen und die N-Bilanzen berechnet worden sind. Im I. und II. Versuche waren die Gesammt-N-Werthe im Harn während der Fettperiode herabgedrückt, jedoch war dies mit dem N-Umsatz gar nicht der Fall, im Gegentheil nahm die in der Vorperiode bestehende N-Retention ein wenig ab, d. h. es war eine geringe Steigerung des N-Umsatzes nach Fettzulage vorhanden. Dagegen sehen wir in sonstigen Versuchen bezw. Versuchsperioden (natürlich dürfen dabei nur Versuche mit gleichbleibender „constanter" Kost berücksichtigt werden) nebst Abnahme der Harn-N-Werthe auch Herabsetzung des N-Umsatzes — ein Einsetzen oder Steigerung der bestehenden N-Retention.

Die parallele Abnahme der Harnsäure neben der Gesammt-N-Abnahme tritt nun in letzteren Versuchen auf: überhaupt constatiren wir auf unseren Tabellen — notabene insofern im Laufe des Ver-

1) Soetbeer und Ibrahim (Ueber das Schicksal eingeführter Harnsäure im menschlichen Organismus. Ztschr. f. physiol. Chemie. Bd. 35. 1902) fanden bei subcutaner Einführung von Harnsäure Steigerung der Eiweisszersetzung. Eine Zunahme von N im Harn über die zugesetzte N-Menge finde ich auch in der neuesten Arbeit A. Landau's, Ueber den Einfluss des Alkohols auf den Purinwechsel. Pamiet. Towarz. lekar. Wars. Bd. CIV. H. 4. 1908. (Polnisch), in manchen Versuchen nach Zufuhr (per os) von Hypoxanthin.



suches gleiche „constante" Kost beibehalten wurde[1]) — eine bedeutende Abnahme der Harnsäure ohne Abnahme des Gesammt-N-Umsatzes nicht. Somit existirte in unseren Versuchen eigentlich die Parallele nicht zwischen der Harnsäure und den Gesammt-N-Werthen im Harn, sondern zwischen den Harnsäureschwankungen und dem quantitativen Verhalten des N-Umsatzes — um zu betonen — beides vor Allem im Sinne der „Abnahme". Dass aber auch die Schwankungen im entgegengesetzten Sinne die Regel vervollständigen, beweist der Versuch II, wo die Steigerung des N-Umsatzes in der Fettperiode von der Steigerung des U-Gehaltes im Harn gefolgt war.

Ins Gebiet des obigen Abhängigkeitsverhältnisses fallen nun die grundsätzlichen concreten Erscheinungen und Ergebnisse unserer Versuche und finden darin ihre Erklärung. Es bewirkte also das Fett eine Herabdrückung der Harnsäureausscheidung in unseren Versuchen nur soweit es eine Herabdrückung des N-Umsatzes zugleich herbeiführte, d. h. soweit die sogenannte und bekannte „eiweisssparende" Wirkung des Fettes stattgefunden hat. Im Gegensatz zu allen unseren Kohlehydrat-, Zucker- und sonstigen Fettversuchen war dieselbe im I. und II. Versuche nicht nachweisbar, es blieb zugleich die Harnsäureabnahme aus. Im Versuch V war der eiweisssparende Einfluss des Fettes nur in den ersten 4 Buttertagen in ausgesprochener Weise bemerkbar, während in den 4 nachfolgenden — in Analogie zum I. und II. Versuch — die Stickstoffausscheidung rasch in die Höhe anstieg und die Harnsäure auch mit. Andererseits sehen wir im II. Versuche eine bedeutende Abnahme der Harnsäure erst in der Nachperiode — es fand aber in dieser Periode ein Anstieg der N-Retention von 14,7—14,4 pCt. der Vor- und Fettperiode bis auf 20,5 pCt. statt; weiter trafen wir niedrige Harnsäure im I. Versuche trotz Darreichung einer purinhaltigen Nahrung: in dieser Purinperiode war aber die höchste N-Retention (+ 29,5 pCt.) im Laufe des Versuches vorhanden. Wie entscheidend für die Harnsäure die Eiweiss- bezw. N-Retention ist, dafür stellt der Eierweissversuch eine lehrreiche Illustration dar; trotz Zunahme des Gesammt-N im Harn waren die Harnsäurewerthe besonders in den drei letzten Tagen der Eierweissperiode deutlich niedriger als früher: ja — es steigerte sich aber die vorangehende N-Retention von 14 pCt. bis auf 30,5 pCt. der eingeführten N-Menge!

In der Abnahme der Harnsäure unter den Fett- und Kohlehydratzulagen ersehen Kaufmann und Mohr einen ersten Hinweis darauf, „dass der Nucleinumsatz durch Calorienüberschuss in demselben Sinne beeinflusst werden kann, wie dies vom Eiweissumsatz des Organismus seit langem bekannt ist", d. h. wie das Fett oder der Zucker die Eiweisszersetzung beschränkt (das Eiweiss spart), so beschränkt es auch die Zersetzung der Nucleine — in de Abnahme der Harnsäureausscheidung.

1) In der Nachperiode I des Versuchs I verzehrte der Hund nur einen Theil der dargebotenen Nahrung und befand sich entschieden in der Unterernährung: es darf also diese Nachperiode (in der trotz Fehlens der N-Retention wenig Harnsäure ausgeschieden wurde) nicht zu den Schlüssen verwerthet werden.



Das geht aber aus den Auseinandersetzungen der Verfasser unzweideutig und überzeugend nicht hervor, und eben hauptsächlich deswegen, weil sie die Möglichkeit einer Beschränkung der Harnsäureausscheidung, d. h. einer Harnsäuretention — eines Zustandes, von dem noch so viel gesprochen wird — in Erwägung nicht ziehen, bezw. keine directen Beweise dafür bringen, dass unter der Fett- und Kohlenhydrateinwirkung eine Beschränkung der Harnsäurebildung stattfindet. Einleuchtend ist es nun, dass von einer Beeinflussung des Nucleinumsatzes in derselben Weise wie dies bei Calorienüberfütterung in Bezug auf den allgemeinen Eiweissumsatz bekannt ist, nur dann die Rede sein kann, wenn das Letztere, d. h. die Beschränkung der Harnsäurebildung unter diesen Umständen erwiesen ist.

Als Thatsache muss es nun anerkannt werden, dass die Abnahme der Harnsäure unter dem sparenden Einflusse des Fettes und der Kohlenhydrate und überhaupt in den Fällen der N-Umsatzbeschränkung, wie sie in unseren Versuchen stattgefunden hat, grundsätzlich durch die Beschränkung der Harnsäurebildung zu Stande kommt; wahr ist es also, dass der Nucleinumsatz bezw. der Purinwechsel durch „sparende“ Agentien in demselben Sinne wie der allgemeine Eiweissumsatz beeinflusst wird. In seinem näheren Mechanismus stellt sich aber dieser Vorgang doch anders vor, als man es nach der Formulirung von Kaufmann und Mohr sich denken könnte.

Die Erkenntniss dieses Mechanismus ist dank den Bestimmungen der Gesammtpurine des Harns gewonnen worden. Dieselben folgten den Harnsäureschwankungen in unseren Versuchen gar nicht und gingen überhaupt mit den Schwankungen der N-Bilanz gar nicht einher. Im Gegentheil, es wurden sogar etwas höhere Gesammtpurinwerthe nach Fett- und Zuckerzulagen (bei Fett nur in den ersten Tagen) gefunden. Freilich überschritten dabei die Schwankungen die Grenzen des Versuchsfehlers nicht: die Erscheinung konnte aber deshalb nicht ausser Acht gelassen werden, weil sie in allen Versuchen zum Vorschein kam, und ausserdem gingen die Purinwerthe in der Nachperiode, eben bei Steigerung der Harnsäure, sogar unter das Niveau der Vorperiode hinunter. Es ist hervorzuheben, dass die Erhöhung der Purine auch im Eierweissversuch aufgetreten war, ja sogar am ausgesprochensten.

Ob die in Rede stehende Purinzunahme auf einer besseren Assimilation der Nahrungspurine beruhte (in beiden Fettversuchen war die Assimilation, um nach der Abnahme der N-Werthe im Koth zu beurtheilen, besser), erscheint zweifelhaft, indem höhere Purinwerthe auch bei purinfreier Nahrung (Versuch VII) constatirt wurden. In diesem Versuche habe ich Leukocytenzählungen $1\frac{1}{2}$ Stunden nach der Fütterung des Hundes, 2—3 mal in jeder Periode, vorgenommen. Die Resultate waren nicht eindeutig genug: vielleicht waren die weissen Blutkörperchen bei Fett und Eierweiss etwas reichlicher. Die Frage nach der Herkunft der Purinzunahme bleibt also offen.

Die Grundveränderung des Purinwechsels bei Calorienüberfütterung



durch Fett und Zucker, übrigens überhaupt bei Beschränkung des N-Umsatzes in unseren Versuchen bestand also in Herabdrückung des Harnsäurecoefficienten — von 67,6 pCt. auf 42,2 pCt. im Versuch V (in der Nachperiode 61,6 pCt.), von 69,7 pCt. auf 52,9 pCt. (Nachperiode 77,4 pCt.) im Versuch VI, von 42,8 pCt. auf 15,3 pCt. (Nachperiode 47,6 pCt.) im Versuch VII.

Ganz dasselbe finde ich nun in den Fett- und Zuckerversuchen (an Menschen) von Kaufmann und Mohr. Im Gegensatz zu meinen Versuchen sahen die Autoren nebst der Harnsäureherabdrückung meistens auch Abnahme der Gesamtpurinmenge und zwar in allen 3 Zuckerversuchen, und nur in einem (auf 3) Fettversuche; in 2 (auf 3) Eierweissversuchen war dagegen die Purinmenge wie bei mir deutlich vermehrt. Für entscheidend halten sie eben die Versuche mit Purinabnahme und stellen die oben citirte Folgerung vor Allem auf Grund der „ganz beträchtlichen Verminderung der Alloxurkörperausscheidung“ als einer mit der Harnsäureabnahme parallelen Erscheinung, d. h. ist im Sinne ihrer Auseinandersetzungen die verminderte Harnsäureausscheidung unter dem Einfluss der Fett- und Zuckerzulagen der directe Ausdruck eines beschränkten Nucleinumsatzes.

Wie häufig in der Pathologie das letztere Moment Hauptursache der Harnsäureverminderung ist — die Möglichkeit eines solchen Vorganges darf gar nicht a priori negirt werden, eher erscheint sie ganz wahrscheinlich —, in wie viel weiter die Eigenthümlichkeiten des Hundeorganismus an den Differenzen zwischen meinen Resultaten und denjenigen Kaufmann und Mohr's in Bezug auf die Gesammtpurine Schuld tragen — steht mir zur Entscheidung dieser Fragen kein Material zu Gebote. In Bezug auf unsere Versuche erscheint aber die Frage selbst von secundärer Bedeutung, als in den diesbezüglichen Beobachtungen Kaufmann's und Mohr's die Verminderung der Gesammtpurine geringer als diejenige der Harnsäure war — also die Harnsäureabnahme nach Fett- und Kohlehydratzulagen eben vor Allem, ganz wie in meinen Versuchen, durch Herabdrückung des Harnsäurecoefficienten zu Stande kam. Ich führe die Versuche an, die die Verfasser selbst für völlig einwandfrei halten: Beobachtung II (S. 146): Vorperiode U-Cf (Harnsäurecoefficient) 89,3 pCt. (0,543 g Harnsäure) — Fettperiode 85,1 pCt.; Vorperiode 84,4 pCt. — Zuckerperiode 81,2 pCt.; Beobachtung III: Vorperiode 85,3 pCt., Zuckerperiode 80,9 pCt.; Beobachtung IV: Vorperiode 86,6 pCt., Zuckerperiode 83,8 pCt. u. s. w.

Mit anderen Worten, es geht mit der Beschränkung des N-Umsatzes, so wie sie durch Fett und Kohlehydrate, auch anderweitig verursacht wird, eine relative, auch absolute Zunahme der Purinbasen und eine absolute, auch relative Abnahme der Harnsäure einher, d. h. eine Zunahme von weniger oxydirten (Adenin, Hypoxanthin) und eine Abnahme von besser oxydirten (Harnsäure) Purinkörpern. Die den N-Umsatz beschränkenden Einflüsse bewirken also eine „Abschwächung“ der Purinoxydation. Indem wir in Bezug auf den eiweisssparenden Einfluss der Fette und Kohlehydrate bezw. bei jeglicher N-Retention höheren Grades kaum bezweifeln, dass



dabei — wenigstens zum grössten Theil — eine Beschränkung des Eiweissabbaues (eine Verminderung der Eiweissoxydation), nicht nur Retention von N-Schlacken stattfindet, bewirken demgemäss die N-Umsatz beschränkenden Agentien gleichartige Folgen im gewöhnlichen Eiweiss- und im Purinwechsel. Es erscheint dies einigermaassen selbstverständlich, weil die gewöhnlichen Eiweisskörper und die Nucleine doch nahe verwandte N-Verbindungen sind.

Fasst man die Erscheinungen im Sinne letzterer Sätze, d. h. fasst man die „Abschwächung" des Purinwechsels unter dem Einfluss sparender Agentien nur als Theilerscheinung einer gleichartigen Veränderung des Umsatzes von gesammten N-Körpern auf, so muss die Frage sofort entstehen, ob die Abschwächung der Purinoxydation nebst darauffolgender Harnsäureabnahme auch nicht durch anderweitige Momente als „die Eiweisssparung" herbeigeführt werden kann. Thatsächlich habe ich bei Calorienüberschuss durch Fett (auch Kohlehydrate), ganz abgesehen und unabhängig vom Vorgange der N-Umsatzbeschränkung, eine Reihe von Störungen der Eiweissoxydation — vor Allem Abnahme der Harnstoffcoefficienten, Zunahme von Aminosäuren u. dgl. — constatiren können, die ich eben als „Schwächung" des Eiweissabbaues definirt habe[1]). Solche „Schwächung" trat im I. und II. Fettversuche in ausgesprochenem Grade ein, trotzdem die Butterzulage keine Eiweisssparung, eher das Entgegengesetzte nach sich zog. Und muss diese Störung nicht auf das Moment der durch die Fettzulagen bedingten Calorienüberfütterung als das Primum movens bezogen werden, sondern auf das andere, welches bei der sowohl von mir wie von anderen Forschern gewöhnlich geübten Versuchsanordnung unzertrennlich verbunden war, und namentlich auf die Störung des Verhältnisses zwischen den Nahrungscomponenten, bezw. auf das Zurückgehen der N-haltigen Eiweisscalorien gegen die N-freien Calorien, und wahrscheinlich zugleich auch auf das Ueberwiegen von Fettcalorien (z. B. im I. Versuch gingen die Eiweisscalorien von 11,4 pCt. auf 8,1 pCt. der gesammten Calorienmenge hinunter, die Fettcalorien stiegen dagegen von 11,4 pCt. auf 47,2 pCt. an, im III. Versuch ähnliche Verhältnisse). Denn die Schwächung der Eiweissoxydation fand auch im III. Versuche statt, in welchem während der Fettperiode die aequicalorische Reismenge entzogen wurde und die Gesammtcalorienzahl unverändert blieb: die Eiweisscalorien nahmen dabei von 22,5 pCt. bis 19 pCt. ab, die Fettcalorien von 8,8 pCt. bis 53,1 pCt. zu[2]).

Auf unseren Tabellen giebt es nun eine Reihe von Daten, welche eine nicht geringe Bedeutung des in Rede stehenden Momentes für den Purinwechsel, eben für deren Abschwächung, vermuthen lassen. So hatten wir im Versuch III eine zwar geringe, doch deutliche Abnahme

1) Cf. meine Arbeit, loc. cit.

2) Schon vor meinen Beobachtungen wiesen die Experimente über Erzeugung der Acetonurie mittelst Fleisch-Fettdiät darauf hin, wie wichtig für die thierischen Oxydationen das „normale" Verhältniss der Nahrungscomponenten ist. Diesbezügliche Thatsachen aus dem Gebiete des Mineralstoffwechsels s. in meiner Arbeit im Centralblatt für Stoffwechsel, 1909, No. 12 u. 13.



der Harnsäure, hauptsächlich während der ersten Tage der Butterperiode, trotzdem nach Entfernung des grössten Theiles von Kohlehydraten der N-Umsatz eine bedeutende Steigerung erfuhr: die charakteristischeste Kostveränderung bestand dabei in der relativen Abnahme der Eiweiss- und bedeutender Zunahme der Fettcalorien. Im gleich darauffolgenden Kohlehydratversuche nimmt die Harnsäure nach Entfernung eines Theiles von Reis trotz bedeutender Steigerung des N-Umsatzes nicht zu: die Eiweisscalorien machen aber zu dieser Zeit noch weniger (18,1 pCt.) als in der Vorperiode (22,5 pCt.), sogar in der Fettperiode (19 pCt.) aus. Am interessantesten ist es vielleicht „an sich selbst" der IV. Versuch mit purinfreier Nahrung, in welchem überhaupt die niedrigsten Harnsäurecoefficienten unter allen Versuchen zum Vorschein kamen — durchweg unter 50 pCt., in der Fettperiode wurde sogar zweimal keine Harnsäure gefunden, und zugleich die Eiweisscalorien das niedrigste Percent (12,2 pCt.) ausmachten. Beim selben Hunde betrug der Harnsäurecoefficient unter purinhaltiger Kost mit 18,7 pCt. Eiweisscalorien in der Vor- und Nachperiode 69,7—77,4 pCt., nahezu dasselbe, was man beim Menschen in der Regel trifft.

Man könnte freilich einwenden — die in dem purinfreien Versuche bestimmten Purin- und Harnsäurewerthe waren an sich sehr gering, dazu giebt die Camerer-Arnstein'sche Methode für die Richtigkeit der kleineren Unterschiede keine Garantien, um den besprochenen Erscheinungen eine volle Beweiskraft zumessen zu können. In der That kann man hierbei die absoluten Höhen der berechneten Percente als zuverlässig sicher nicht anerkennen: die gegenseitigen Unterschiede der Harnsäurecoefficienten bei eiweissreicherer und eiweissärmerer Nahrung — dazu an ein und demselben Thiere — sind doch zu gross, um in die Grenzen des Versuchsfehlers zu fallen.

Bei alledem kommt noch ein anderer Umstand hinzu. Ist der niedrige Gehalt an Eiweisscalorien in der Nahrung Ursache einer schwachen Purinoxydation, so müssen sich sowohl der Harnsäurecoefficient wie die absoluten Harnsäuremengen heben, sobald man durch Zusatz von (purinfreiem) Eiweiss die Verhältnisse zu Gunsten der Eiweisscalorien verändert. In unserem Eierweissversuche, wo die Eiweisscalorien von 12,2 pCt. bis 18,6 pCt. verstärkt wurden, kam es aber zu einer entscheidenden Antwort nicht: in der ersten Hälfte der Periode war keine Veränderung nachweisbar, in der zweiten — sogar eine Herabsetzung der Harnsäure — dasselbe zeigte der Durchschnitt für die ganze Periode. In diesem Versuche war aber eine hochgradige N-Retention vorhanden (30,5 pCt.), und durfte man eben die Steigerung der Purinoxydation durch Eierweiss darin erblicken, dass es gegen die Erfahrung, wenigstens in den ersten Tagen der Eierweissperiode, zu keiner Abnahme der Harnsäure gekommen war.

Deutlicher liegen die Verhältnisse in Eierweissversuchen von Kaufmann und Mohr. Die N-Bilanzen führen die Verfasser nicht an: um nach dem Umstande zu beurtheilen, dass im Harne nur ein kleiner Ueberschuss, bezw. ein kleiner Theil von zugelegtem N sich zeigte, war auch in ihren Eierweissversuchen eine starke N-Retention vorhanden.



Trotzdem zeigte die Harnsäure zweimal eine kleine Zunahme gegen die Neutralperiode, und einmal hob sich zugleich der U-Coefficient von 79 pCt. bis auf 81 pCt., um in der nachfolgenden Controlperiode auf die noch nicht dagewesene Höhe von 95 pCt. zu steigen. In zwei übrigen Versuchen war der U-Coefficient herabgedrückt, doch viel geringer als in Fett- und Zuckerversuchen.

Eine Steigerung der Purinoxydation durch Eiweiss erscheint also höchst wahrscheinlich; es ist sehr wahrscheinlich zugleich, dass die Zunahme von Harnsäure, die hier und da nach Zulagen von purinfreiem Eiweiss constatirt wurde, nicht selten eben vor Allem dieser Steigerung (der Steigerung des Harnsäurecoefficienten) ihre Existenz verdanken. Von vornherein ist es aber sicher, dass die Harnsäuresteigerungen solcher Herkunft nur recht gering sein können, ganz einfach deswegen, weil schon in der Regel die Harnsäure den allergrössten Theil der Harnpurine — beim Menschen 80—90 pCt. — ausmacht: die Steigerung der Purinoxydation an sich allein kann also die Menge der Harnsäure höchstens um 10—15 pCt. vergrössern. Unter gegebenen bezw. gleichen Ernährungsbedingungen (gleicher exogener Purinzufuhr) ist eine bedeutende Harnsäurezunahme nur unter gleichzeitiger Zunahme der Gesammtpurine, d. h. Steigerung des Nucleinumsatzes, denkbar: ein bedeutend gesteigerter Harnsäuregehalt unter gleichen Ernährungsbedingungen weist also auf eine Zunahme des Nucleinzerfalls direct hin. Angesichts des Umstandes, dass, abgesehen von leukocytenreichen Krankheiten wie Leukämie, Pneumonie eine exquisite Harnsäurezunahme (etwa über 0,7—0,8 g pro die bei gemischter Nahrung) gar nicht häufig vorkommt, auch bei der Gicht nicht, scheint die Steigerung des Nucleinumsatzes eine schwierigere Erscheinung im Organismus zu sein, als Steigerung des Abbaues von gewöhnlichem Eiweiss.[1])

Wenn beträchtlichere Harnsäurezunahmen nach Ausschluss einer exogenen Herkunft vor Allem als Symptom eines gesteigerten Nucleinumsatzes angesehen werden müssen, so soll im Gegensatz dazu die Abnahme der Harnsäure — der Zustand, welcher bis jetzt in der Klinik viel weniger gesucht und geachtet wird, als die Harnsäurezunahme — vor Allem und grundsätzlich als Zeichen einer geschwächten, verminderten Purinoxydation und eben am ehesten bei reichlicher Purinzufuhr gelten.[2])

1) Wie die Bedingungen des Nucleinumsatzes in manchen Punkten noch dunkel sind, beweist unser Versuch II, in welchem der Hund während der Vor- und Fettperiode etwa $1\frac{1}{2}$—2 mal grössere Harnsäurewerthe zeigte, als sonst, 2 Monate früher oder 2 Monate später (0,15—17 mg U). Die Nahrung war gemischt, doch meistens vegetabilisch: die Ursache dieser stärkeren Purinausscheidung konnte nicht eruirt werden.

2) Bei solcher Auffassung gewinnt eine practisch-klinische Bedeutung im Gegensatz zu der jetzt üblichen Sitte vor Allem eine deutliche **Abnahme der Harnsäure**, und um zu wiederholen — eben bei reichlicher exogener Purinzufuhr (reichlicher Fleischnahrung). Unter solchen Bedingungen muss dagegen der Befund von Harnsäurezunahme, besonders wenn dieselbe nicht zu hoch ist, durch eine purinfreie Diät controlirt werden.



Zu diesem Schlusse wird man durch die Gesammtheit unserer Befunde gezwungen; dieser Schluss stimmt aber mit den gegenwärtig noch stark verbreiteten Ansichten nicht überein. Denn bekanntlich spielt bisher der Begriff der Harnsäureretention bei vielen Aerzten noch eine grosse Rolle, und vor Allem in Bezug auf die Pathogenese der Gicht. Von Garrod stammt die noch von Vielen getheilte Ansicht her, dass die Zunahme der Harnsäure im Blute der Gichtiker und die Gichtanfälle mit Ablagerung der Harnsäuresalze in die Gelenkknorpel eben Folge der durch die veränderte Durchlässigkeit der Nieren bedingten Harnsäureretention sind. Demgemäss ist Abnahme des Harnsäuregehaltes im Harn Symptom einer solchen Retention, die nach den Gichtanfällen beobachtete „Harnsäurefluth" — eine Ausschwemmung der retinirten Harnsäure.

Gegen diese Ansichten sind Brugsch und Schittenhelm[1]) kürzlich hervorgetreten: bei Verfütterung von Nuclein und Purinen an Gichtiker konnten sie thatsächlich keine Beweise der Retention constatiren, nur eine Verlangsamung, Verschleppung der Purinausscheidung; ausserdem zeigte die Bluthamsäure unter diesen Bedingungen keine Zunahme. Die in unseren Versuchen nachgewiesenen Abhängigkeitsverhältnisse lassen den Folgerungen der Verfasser in Vielem beipflichten. Dass man die Möglichkeit vorübergehender Harnsäureretentionen, ebenso wie überhaupt von Retentionen des Gesammtstickstoffs nicht völlig leugnen darf, dafür spricht meiner Meinung nach das Auftreten von Parallelen zwischen Gesammtstickstoff und Harnsäure an Durchschnittswerthen, dagegen deren häufiges Fehlen in Tageswerthen: die Ausscheidung beider Werthe hält augenscheinlich von Stunde zu Stunde nicht gleichen Schritt. Dass aber die Harnsäureretention ein entscheidendes und dominirendes Moment wäre, so fand sich für diese Behauptung vor Allem im Rahmen unserer Beobachtungen kein Platz; es wird zugleich die Bedeutung der Harnsäureretention als einer Grundschädlichkeit in der menschlichen Pathologie recht zweifelhaft, indem man unter verschiedenen krankhaften Umständen ebenso gut bei Nephritis wie Gicht die Parallelen zwischen dem Gesammt-N und Harnsäure trifft — Parallelen, welche in sich Schwankungen des Harnsäurecoefficienten als Ausdruck je nach dem Stande des N-Umsatzes wechselnder Harnsäure**bildung** enthalten.

Speciell in Bezug auf die Gicht scheinen die Ergebnisse meiner Versuche maassgebend zu sein, indem **die Gesammtheit der bisher bei der harnsauren Diathese nachgewiesenen Stoffwechselveränderungen eine sehr grosse Aehnlichkeit, in manchen Punkten vielleicht eine Identität mit denjenigen zeigt, welche in unseren „Uebierernährungsversuchen" zum Vorschein kamen.** Es sei dieser Thatsache eine kurze Besprechung gewidmet: sie ist desto interessanter, als bekanntlich die ärztliche Erfahrung der Uebierernährung die grösste Bedeutung bei der Entstehung der harnsauren Diathese in vielen Fällen zuschreibt. Vor Allem weist der Versuch VII darauf hin, wie durch einen vorangehenden Calorienüberschuss (mittelst Fett) eine

1) l. c.



Beschränkung („Schwächung") des N-Umsatzes herbeigeführt werden kann — die Thatsache, die zuerst von v. Noorden und Vogel für die Gicht erwiesen, und dann von vielen Forschern [Schmoll, A. Magnus-Levy[1])] bestätigt und betont worden ist. In der 6tägigen Vorperiode dieses Versuches betrug die N-Bilanz —4,9 pCt., der Hund nahm von 5620 g auf 5500 g ab; in der Nachperiode betrug die N-Bilanz bei gleicher Kost +18,3 pCt., indem das Thier an Gewicht fast nichts verlor (5790 und 5740 g). Freilich kann man hierbei, wie besonders im ganz ähnlichen Versuch II (Steigerung der N-Retention in der Nachperiode bis +20,5 gegen die Vorperiode +14,7 — Zunahme des Gewichtes während der Fettperiode von 8990 g bis 9650 g) die Beschränkung des N-Umsatzes auf den sparenden Einfluss des während der Fettperiode gebildeten Fettpolsters zurückführen: dass dabei auch das andere Moment — der N-Abbau schwächende Einfluss der vorangegangenen Uebberernährung „an sich" — von Bedeutung sein konnte, dürfte nicht angesichts des Versuchs V von der Hand gewiesen werden. Denn in diesem Versuche betrug die N-Bilanz in der ganzen Nachperiode +5,5 pCt. gegen —0,5 pCt. der Vorperiode und zugleich nahm das Gewicht im Laufe der Nachperiode allmählich ab und ebenso stark wie in der Vorperiode: die N-Bilanz hob sich (bis +12,4 pCt.) eben in der zweiten Hälfte der Nachperiode, während sie in der ersten gleich nach Entfernung der Butter negativ (—1,4 pCt.) war. Als eine Ergänzung kann der Versuch III dienen, in welchem sowohl in der Vor- wie Fettperiode der Hund langsam, doch constant an Gewicht abnahm: 9720—9650 und 9550 g, und in der Nachperiode bei gleicher Grundnahrung im Laufe von 6 Tagen von 9550 auf 9900 g stieg.

Eben scheint vor Allem das Fett eine „vermindernde" Nachwirkung auf die Abbauvorgänge entwickeln zu können. Im Zuckerversuche (VI) nahm in der That die N-Bilanz in der Nachperiode von +15,5 pCt. der Vorperiode auf +8,8 pCt. ab und der Hund (derselbe wie im Versuch VII) nahm an Gewicht ab, während er in der Vorperiode unter gleichen Ernährungs- (auch sonstigen) Bedingungen an Gewicht (von 5290 g auf 5400 g) gewann.

In den zwei ersten Versuchen bewirkte das Fett gegen das gewöhnliche Verhalten eine kleine Steigerung des N-Umsatzes (ähnlich demjenigen, was im Hungerzustande bei Verabreichung von Fett vorkommt): allerdings handelte es sich hierbei nicht um diejenigen starken Steigerungen der N-Ausfuhr bei der Gicht, die den Eindruck eines toxogenen Eiweisszerfalls auf v. Noorden und Andere machten. Es kamen aber im Laufe unserer Beobachtungen starke Schwankungen des N-Umsatzes zum Vorschein, siehe Versuch V, die für die Gicht auch öfters verzeichnet sind.

Mit den Störungen des N-Wechsels gingen manche Störungen des Mineralstoffwechsels einher, die für die Gicht festgestellt sind: so im Versuch V war nebst N-Umsatzbeschränkung in der Nachperiode auch Beschränkung der Phosphorsäureausfuhr vorhanden. Unter Einfluss von

1) Vergl. v. Noorden's Handbuch. Bd. II. S. 139ff. 1907.



Fett und Zucker werden Chlor und Alkalimetalle retinirt nebst nachfolgender Verarmung des Harns an Natrium, was eine Bedingung von Harnsäuresedimenten (Ueberwiegen von Mononatrium- über Dinatriumphosphat) mit sich bringen kann[1]).

Als Folge der Nahrungsüberfettung wurde weiter Zunahme von Aminosäuren, bezw. von Verbindungen mit schwer abspaltbarem Stickstoff (organische Suboxyde) gefunden; auf der anderen Seite berichtet Ignatowski und nach ihm Andere[2]) über den Befund von Glykocoll im Harn der Gichtiker, worauf Kionka[3]) eine neue Theorie des Gichtanfalls und harnsaurer Ablagerungen schuf. Gegen diese Theorie und überhaupt gegen die „Schwächung" der Oxydation von gewöhnlichem Eiweiss bei der Gicht treten neulich Brugsch und Schittenhelm auf, indem sie in einigen ihrer Gichtfälle keine Zunahme der Aminosäuren fanden, auch in einem Versuche keinen Unterschied zwischen dem quantitativen Ausscheidungsverhalten des verfütterten Glykocoll bei dem Gichtiker und dem Gesunden fanden. Bei racemischem Alanin waren jedoch die Ergebnisse etwas zu Ungunsten der Gicht ausgefallen, so dass die Frage noch als offen gelten muss.

Die grösste Uebereinstimmung zwischen der Gicht und den Ueberernährungsversuchen scheint aber eben in Bezug auf den Purinwechsel zu herrschen. Im Versuch II haben wir nebst der Steigerung des N-Umsatzes auch eine Steigerung der Harnsäureausscheidung gesehen; viel häufiger aber als Ausdruck der N-Umsatzbeschränkung fiel uns die Abnahme der Harnsäure auf, was auch für die Gicht immer mehr als charakteristischer und constanter Befund sich erweist. Und eben erweist es sich zugleich ziemlich wahrscheinlich, dass die U-Herabsetzung bei der Gicht von demselben Grundmomente herrührt, wie in Ueberernährungsversuchen, d. h. von einer Herabsetzung der Harnsäurebildung. Es hat schon Kolisch[4]) bemerkt, dass der Harnsäurecoefficient bei der Gicht geringer ist als der in Norm, bezw. dass bei der Gicht relativ (vielleicht auch absolut) mehr Purinbasen und weniger Harnsäure ausgeschieden wird, als in der Norm: er leitete daraus seine „Alloxurkörperdiathese" als Grundschädlichkeit der Gicht ab. Kolisch's Ansichten und Befunde haben wegen der von ihm angewandten fehlerhaften Methodik keine Anerkennung gefunden: es weisen aber Brugsch und Schittenhelm[5]) ausdrücklich darauf hin, dass, wenn auch in ihren mit ganz zuverlässigen Methoden bearbeiteten Fällen die Basen-N-Menge bei der Gicht sowohl absolut wie relativ in normaler Breite ausgeschieden wird, doch „die Tendenz des Verhältnisses U-N : Basen-N nicht nach

1) Näheres darüber siehe meine Arbeit: Centralbl. f. Stoffwechs. 1909. No. 12 u. 13.

2) Vergl. Brugsch und Schittenhelm, l. c. S. 538.

3) Kionka's Arbeiten s. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. II. 1905; Bd. III. 1906; Bd. V. 1908.

4) Kolisch, Ueber das Wesen und Behandlung der uratischen Diathese. Stuttgart 1895.

5) l. c. S. 519—520 und 551—552.



der oberen, sondern nach der unteren Grenze der normalen Breite hingeht". An einer anderen Stelle sprechen diese Autoren vom niedrigen endogenen Harnsäurewerth im Urin, erniedrigter und verschleppter exogener Harnsäure- und relativ vermehrter exogener Purinbasenausscheidung bei Verfütterung von Nucleinen an Gichtiker.

Den Einfluss der N-Umsatz beschränkenden Momente auf den Purinwechsel haben wir als „Schwächung" dieses Wechsels bezeichnet; ganz ähnlich, denn als Verlangsamung, Verminderung des ganzen Purinwechsels — Verlangsamung der Purinbasenumbildung, verlangsamte Harnsäurebildung auch Harnsäurezerstörung bezeichnen Brugsch und Schittenhelm auf Grund ihrer ausgedehnten und sorgfältigen Beobachtungen und Experimente als die wesentliche Stoffwechselanomalie der Gicht. Als eine wesentliche und dazu ausschliessliche, denn indem die Verfasser die von Kionka angenommene „Schwächung" der Harnstoffbildung (des harnstoffbildenden Fermentes) verwerfen, weiter, wie erwähnt, keine Aminosäurezunahme und dergleichen bei der Gicht constatiren und endlich — um zu betonen — die bekannten Störungen des Gesammt-N-Wechsels bei der Gicht in ihren Ausführungen unberücksichtigt lassen — spricht ihrer Meinung nach alles dagegen, „dass der Eiweissstoffwechsel irgendwie lädirt ist; die Stoffwechselstörung ist vielmehr ausschliesslich auf den Nucleinansatz beschränkt".

Ob derartige isolirte Stoffwechselstörungen überhaupt existiren können, erscheint schon grundsätzlich recht zweifelhaft, eben im Lichte unserer, übrigens aller analogen Versuche und Beobachtungen, in welchen die Veränderungen des Purinwechsels stets mit den Veränderungen des Gesammt-N-Umsatzes als congruente Folgen bezw. nur als Theilerscheinungen der Störung des Gesammt-N-Umsatzes auftraten. Freilich fallen bei der Gicht manche Symptome der Purinwechselstörung (Harnsedimente, harnsaure Ablagerungen) schon der groben Perception auf: darin liegt auch der psychologische Grund, dass diese Erkrankung seit langem so vielen als eine „Harnsäurekrankheit" imponirt. Gemäss der Gesammtheit der Stoffwechselanomalien erscheint aber die Gicht eher als eine Störung („Schwächung") des Gesammt-N-Wechsels, analog der „Schwächung" des Kohlehydratwechsels im Diabetes, mit welchem die harnsaure Diathese so häufig in Combinationen tritt. Auch treffen therapeutische Bestimmungen, die nur Störungen des Nucleinumsatzes im Auge behalten, kaum das Richtige: übrigens erscheint es auch recht zweifelhaft, ob es wirklich therapeutische Maassnahmen gäbe, die den Purinwechsel isolirt beeinflussen könnten, ohne den übrigen N-Umsatz zu berühren. Mögen z. B. thatsächlich reichliche Nucleine in der Nahrung für die Gichtiker schädlich sein, so kann dabei der Ausgangspunkt in der Beeinträchtigung des gesammten N-Wechsels durch reichliche Nucleine liegen.

Gelegentlich sei darauf aufmerksam gemacht, dass die ärztliche Empirie, die in der Uebenernährung ein in der Gichtätiologie wichtiges Moment sieht und andererseits die grösste Mässigkeit beim Essen für die Gichtiker seit lange empfiehlt, eine rationelle Ergänzung durch die

Ergebnisse unserer Versuche erfährt. Speciell muss das in Bezug auf die Fette betont werden und desto mehr, als, wie ich aus eigener Erfahrung bestätigen kann, manche Aerzte, besonders diejenigen, die an der Harnsäurezunahme als Primum movens der Gichterscheinungen festhalten, die Abnahme der Harnsäure durch Fett als eine „nützliche" Erscheinung verstehen, und demgemäss — nicht selten sich selbst! — reichlichen Fettgenuss bei der Gicht empfehlen. Wie es eben auseinandergesetzt wurde, kann indessen die Nahrungsüberfettung an sich selbst, auch ohne Mitexistenz des Calorienüberschusses ebenso gut den Abbau des gewöhnlichen Eiweisses wie den Purinwechsel „schwächen".

IX.

Ueber die Vermeidbarkeit der Infiltrationsbildung bei der Mäusetyphusvaccination gegen Hogcholera durch Verwendung von sensibilisirtem Antigen.

Von

Dr. **Julius Citron**,

Assistenten der II. med. Klinik zu Berlin, früherem Assistenten am Königl. Institut f. Infectionskrankheiten.

Die zu besprechenden Versuche wurden von mir im Jahre 1905 im Wassermann'schen Laboratorium des Königl. Instituts für Infectionskrankheiten ausgeführt, in der Absicht, ein für die Praxis brauchbares Impfschutzverfahren gegen die Schweinepest zu schaffen. Da durch die Untersuchungen von Dorset, Bolton und Mc. Bryde die ätiologische Bedeutung der Hogcholerabacillen für die Schweinepest bald darauf schwer erschüttert wurde, verloren diese Versuche das practische Interesse, das ihnen sonst zugekommen wäre. Mein Ausscheiden aus den Diensten des Königl. Instituts für Infectionskrankheiten verhinderte dann die Fortführung der Versuche, die aus theoretischen Gründen wünschenswerth gewesen wäre. Und so unterblieb bisher die Publication. Arbeiten auf einem anderen Gebiete der Immunitätsforschung, mit denen ich zur Zeit beschäftigt bin, und Beobachtungen, die ich dabei machen konnte, lassen es mir nun gegenwärtig wünschenswerth erscheinen, die folgenden Versuchsresultate zu veröffentlichen. Für die Erlaubniss hierzu spreche ich Herrn Geh.-Rath A. Wassermann meinen verbindlichsten Dank aus.

Die Immunisirung von Kaninchen gegen die lebenden, vollvirulenten Hogcholerabacillen ist eine der schwierigsten Aufgaben der Immunitätsforschung. Die Vorbehandlung mit abgetödteten Hogcholerabacillen führt nicht zum Ziel. Wohl gelingt es so relativ leicht, Antikörper der verschiedensten Art, insbesondere Agglutinine, zu erzeugen, aber die Thiere erliegen der Infection mit lebenden, vollvirulenten Bakterien, ebenso wie nichtimmunisirte Controlthiere. Ein Immunisirung mit lebenden virulenten Bacillen ist unmöglich, weil Kaninchen derartige Infectionen selbst mit kleinsten Dosen in der Regel nicht überstehen. Mit Aggressinen und Extracten aus lebenden und virulenten Bacillen kann man, wie ich (1) früher zeigen konnte, wohl bei Kaninchen einen Impfschutz erzielen, allein die so erreichbare Immunität ist unzuverlässig.

Die einzige Methode, mit der es gelingt, Kaninchen gegen die intra-



venöse, d. h. schwerste Infection mit lebenden, vollvirulenten Hogcholerabacillen zu immunisiren, ist die Vaccination mit Mäusetyphusbacillen, wie sie von Wassermann, Ostertag und mir (2) empfohlen wurde. Ein jedes Kaninchen, das in dieser Weise immunisirt wurde, widerstand der späteren Infection erfolgreich. Diese Immunität äussert sich nicht in einem hohen Antikörpergehalt im Serum, sie ist im Wesentlichen histogen.

War somit das Princip für eine zuverlässige Immunisirungsmethode gegen Hogcholera gefunden, so stellte sich doch der practischen Ausführung das Hinderniss in den Weg, dass die Kaninchen die Vorbehandlung mit Mäusetyphus im Allgemeinen schlecht vertrugen. Bei der subcutanen Injection kleiner Mengen lebender Mäusetyphusbacillen entstanden starke Infiltrationen, die zu Abscessen führen können. Manche Thiere werden auch kachektisch und gehen ein.

Bei den meisten Thieren freilich bilden sich die Infiltrate zurück und dann sind sie oft schon gegen Schweinepest immun. Absolut sichere Resultate erzielt man, wenn man zuerst subcutan und dann nach Verschwinden des Infiltrats intravenös ein zweites Mal mit Mäusetyphus impft.

Für die Brauchbarkeit unserer Vaccinationsmethode war es also von grösster Wichtigkeit, Mittel und Wege zu finden, um bei der Mäusetyphusvaccination die Bildung starker Infiltrationen mit allen ihren Folgeerscheinungen zu vermeiden. Mit dieser Aufgabe wurden von Herrn Geh.-Rath A. Wassermann seiner Zeit zugleich Herr Dr. C. Bruck und ich betraut. Wir führten unsere Untersuchungen vollständig unabhängig von einander aus. Während Bruck versuchte, durch Zusatz von Desinficientien und durch Temperatureinflüsse das Mäusetyphusvaccin in geeigneter Weise abzuschwächen und schliesslich zu dem Resultat kam, dass auf diesen Wegen das erwünschte Ziel sich nicht erreichen liess, gelang es mir nach Ueberwindung zahlreicher Schwierigkeiten endlich, in der Sensibilisirung eine ausgezeichnete Methode zu finden, um die Infiltratbildung auf ein Minimum zu reduciren.

Es ist dies um so bemerkenswerther, als ich (3) zugleich fand, dass die Hogcholera- und Mäusetyphusbacillen anscheinend ein ausserordentlich geringes Bindungsvermögen für die Serumantikörper besitzen. So konnte ich zeigen, dass der Agglutinations- und Bakteriolysintiter von Schweinepestsera selbst nach langer Bindung mit Mäusetyphus- und Schweinepestbacillen meist keine merkliche Abnahme wahrnehmen liess. Um nun festzustellen, ob überhaupt eine Bindung von Immunkörpern an die Schweinepestbacillen erfolgt, prüfte ich die Infectionstüchtigkeit sensibilisirter Schweinepestbacillen im Meerschweinchenversuch. Zur Illustrirung möchte ich folgenden Versuch wiedergeben:

Versuch XVI.

8 ccm polyvalenten Schweinepestserums ($^1/_{10}$ Bouillonverdünnung) werden mit 4 Oesen Schweinepest S versetzt. $^1/_2$ Stunde Brutschrankbindung. Dann 2 mal in Bouillon gewaschen. Hierauf werden die Bakterien mit 6 ccm Bouillon aufgeschwemmt. Dann ist in 1 ccm der



Aufschwemmung (mit Berücksichtigung des Materialverlustes) ungefähr $^1/_2$ Oese Cultur enthalten. Hierauf wird folgender Versuch angestellt:

a) Intraperitoneale Injection von 1 ccm (= $^1/_2$ Oese) gebundener Cultur.

b) Intraperitoneale Injection von $^1/_2$ ccm (= $^1/_4$ Oese) gebundener Cultur + $^1/_2$ ccm (= $^1/_4$ Oese) frischer Cultur.

c) Intraperitoneale Injection von 1 ccm (= $^1/_2$ Oese) frischer Cultur.

No. des Thieres	Datum	Frische Cultur	Gebundene Cultur	Nach 24 Std.	Weiterer Verlauf
1. Meerschw.	27. 3. 05	$^1/_2$ Oese Schwp.-S.	—	†	—
2. „	„	—	$^1/_2$ Oese Schwp.-S.	krank	† nach 4 Tg.
3. „	„	—	$^1/_2$ „ „	munter	† „ 4 „
4. „	„	$^1/_4$ Oese Schwp.-S.	$^1/_4$ „ „	†	—
5. „	„	$^1/_4$ „ „	$^1/_4$ „ „	krank	† nach 2 Tg.

Das Ergebniss dieses Versuches ist klar, es findet eine Bindung von Immunkörpern statt, die freilich im Vergleich zu analogen Versuchen bei Typhus oder Cholera quantitativ recht gering ist.

Diese Versuche brachten mich auf den Gedanken, zur Vaccinirung der Kaninchen auch mit Antikörpern beladene (sensibilisirte) Bakterien zu versuchen.

Als Serum verwendete ich hierbei vor Allem Kaninchenimmunsera, die ich durch Immunisirung mit lebenden Mäusetyphusbacillen oder mit künstlichen Aggressinen von Hogcholerabacillen gewonnen hatte und die bei ihrer Auswerthung im Meerschweinchen- und Mäuseversuch hohen Schutzwerth (Titer $^1/_{3000}$—$^1/_{5000}$) gezeigt hatten. Da ich auf Grund meiner Bindungsversuche annehmen musste, dass die Sensibilisirung langsam und schwierig erfolgen würde, so verfuhr ich so, dass ich kleine Mengen Bakterien mit grossen Dosen unverdünnten Serums (1 Oese auf 1 ccm Serum) versetzte, dann das Gemisch erst 1—2 Stunden in den Brutschrank und hierauf für 24 Stunden in den Eisschrank brachte. Dann wurden die Bakterien abcentrifugirt und von Neuem in gleicher Weise mit frischem Serum gemischt und für 48 Stunden in den Eisschrank gebracht. Hierauf wurden die Bakterien in der elektrischen Centrifuge von dem Serum getrennt und in Bouillon aufgeschwemmt zur Impfung verwendet. Dieses Verfahren wurde dann von mir in der allerverschiedensten Weise modificirt, so dass de fecto jeder Versuch beinahe in anderer Weise unternommen wurde. Ich sehe jedoch von der detaillirten Wiedergabe der Protokolle hier ab, da nur das Princip selbst von Belang ist.

Gleich die ersten mit einem derartigen sensibilisirten Vaccin angestellten Versuche lehrten in zweifelloser Weise, dass mit der Sensibilisirung ein Weg zur Vermeidung von Infiltraten bei der Schutzimpfung gefunden war. Fast reactionslos wurde die subcutane Injection von den Kaninchen vertragen. Ausnahmsweise kam es zu ganz unbedeutenden kleinen Infiltraten, die in kurzer Zeit spontan verschwanden. Auch die intravenöse Injection wurde ausgezeichnet vertragen und gab immunisatorisch sogar bessere Resultate.



Die Sensibilisirung konnte noch verstärkt werden dadurch, dass zugleich mit den Bakterien Immunserum injicirt wurde.

Dass der Impfschutz durch die Sensibilisirung des Antigens nicht beseitigt wurde, liess sich leicht nachweisen. Das Schema, das sich mir am meisten bewährte, war folgendes:

1. Injection. $^1/_5$—$^1/_{10}$ Oese sensibilis. Mäusetyphusvaccin + 1 ccm Mäusetyphus- oder Hogcholeraserum subcutan oder intravenös.

2. Injection (8 Tage später). $^1/_{10}$ Oese nichtsensibilis. Mäusetyphusvaccin intravenös oder $^1/_3$ Oese 24stünd. Mäusetyphusbouillon subcutan.

Nach 10 Tagen waren die Thiere immun, wie sich durch intravenöse Infection mit $^1/_{10}$ Oese virulenter Schweinepest feststellen liess.

War somit das Princip für die Beseitigung der Infiltrationsbildung von mir gefunden, so war das Verfahren doch noch unbequem. Eine wesentliche Vereinfachung wurde schliesslich dadurch erzielt, dass es Herrn Geh.-Rath Wassermann gelang, durch monatelange Züchtung eines Bakterienstammes in einem Immunserum eine Cultur zu gewinnen, die die Eigenschaft erworben hatte, nur geringe Infiltrationen zu erzeugen.

Diese umgezüchtete Cultur wurde vollständig unschädlich, wenn man zu gleicher Zeit mit der Impfung eine Injection von Schweinepest- oder Mäusetyphusserum gab. Hierzu liess sich das fabrikmässig hergestellte Schweinepestserum von Wassermann und Ostertag gut verwenden.

Wollen wir die Wirkung der Sensibilisirung verstehen, so müssen wir uns zunächst fragen, welche Substanzen des Schweinepestbacillus die Ursache der Infiltrationsbildung sind. Sind es die Bacillenleiber selbst oder in ihnen befindliche lösliche Substanzen? Ich (1) habe diese Frage bereits gelegentlich meiner Aggressinversuche dahin beantworten können, dass es nicht die Bakterienleibessubstanz an sich sein kann. Denn extrahirt man nach der zur Herstellung von künstlichen Aggressinen üblichen Weise die lebenden Bakterien, dann haben die ausgelaugten Bakterien neben ihrer immunisirenden Substanz auch die Fähigkeit, Infiltrate zu bilden, zunächst verloren. Erst nach einigen Tagen, wenn neue Bacillengenerationen entstanden sind, fängt auch die Infiltratbildung an. Tödtet man jedoch durch Hitzewirkung die ausgelaugten Bakterien erst ab, sodass sie sich nicht weiter vermehren können, dann bleibt jede Infiltrationsbildung aus, während in gleicher Weise abgetödtete nicht ausgelaugte Bakterien mächtige Infiltrationen veranlassen.

Es gehören also die infiltrationsbildenden Substanzen ebenso wie die immunisirenden zu den löslichen. Es bleibt die Frage, ob beide identisch sind. Es könnte scheinen, als ob sich dies mit Sicherheit ausschliessen liesse, weil sonst ja mit der erfolgreichen Neutralisirung der infiltrationsbildenden Substanzen eine Neutralisirung der immunisirenden erfolgen und damit ein Ausbleiben der Schutzwirkung eintreten müsste, was jedoch de facto, wie meine Versuche zeigen, nicht der Fall ist.

Trotzdem lässt sich diese Frage in so einfacher Weise zur Zeit nicht beantworten. Ist es doch seit langem bekannt, dass man durch



den Zusatz von Immunserum nicht ohne weiteres die Antigenwirkung aufhebt. Ich erinnere nur daran, dass Behring (4) durch den Zusatz von Antitoxin Tetanus- und Diphtherietoxin derart modificiren konnte, dass selbst die höchstempfänglichen Meerschweinchen gegen unverändertes Toxin immunisirt werden konnten, während dies nicht erreichbar ist, wenn man mit kleinen Dosen unveränderten Toxins arbeitet.

Literatur.

1) Citron, Die Immunisirung gegen die Bakterien der Hogcholera (Schweinepest) mit Hülfe von Bakterienextracten. Ein Beitrag zur Aggressinfrage. Zeitschr. f. Hygiene u. Infectionskrankh. 1906. Bd. 53.
2) Wassermann, Ostertag und Citron, Ueber das gegenseitige immunisatorische Verhalten des Löffler'schen Mäusetyphusbacillus und der Schweinepestbacillen. Ebendas. 1906. Bd. 52.
3) Citron, Experimentelle Beiträge zur Beurtheilung der Hogcholeragruppe. Ebendas. 1906. Bd. 53.
4) v. Behring, Allgemeine Therapie der Infectionskrankheiten. S. 1093.



X.

Aus dem Institute für specielle Pathologie innerer Krankheiten der Königl. Universität zu Pavia (Prof. M. Ascoli).

Orthodiagraphische und radiographische Untersuchungen über die Grössenänderungen des Herzens in Beziehung zu Anstrengungen.

Von

Dr. **P. De Agostini.**

(Mit 12 Abbildungen im Text.)

Das Schattenbild des Herzens, welches man auf dem fluorescirenden Schirme sieht, wenn man einen Thorax röntgenoskopisch untersucht, ist immer vergrössert und zuweilen deformirt. Die Ursache dieser Erscheinung liegt in der divergirenden Richtung, in welcher die X-Strahlen von der Antikathode der Crookes'schen Röhre ausgehen.

Durch die Erfindung der Orthodiagraphie [Moritz (1)] wurde dieser Uebelstand beseitigt und uns ein Mittel in die Hand gegeben, mit Hülfe des werthvollen Untersuchungsmittels, welches die Röntgenstrahlen darstellen, genaue und miteinander vergleichbare Resultate zu erzielen. Die Orthodiagraphie stützt sich darauf, dass man statt des ganzen Strahlenbündels nur einen geringen, von dem centralen Abschnitte der Antikathode ausgehenden Theil der Strahlen benutzt; diese Strahlen, welche innerhalb eines schmalen, von den Technikern mit α bezeichneten und die Zone der activsten Strahlenerzeugung einschliessenden Winkels enthalten sind, können als parallel betrachtet werden.

Somit wurde die durch die Divergenz des von der Antikathode ausgehenden Gesammtstrahlenbündels und durch die daraus folgenden variablen Vergrösserungen und Entstellungen des untersuchten Objectes bedingte Fehlerquelle beseitigt.

Der orthodiagraphische Apparat wurde von Moritz zuerst ausgedacht und später von Lewy-Dorn und von Groedel modificirt.

Bei der Aufnahme eines Orthodiagramms des Herzens ist es absolut nothwendig, dass man die von Moritz (2) empfohlenen Maassregeln regeln sorgfältigst befolgt; ohnedies würde der Befund der Genauigkeit entbehren und ohne Werth sein.

Der zu untersuchende Patient muss so sorgfältig wie möglich gerade auf dem Rücken liegen und während der Aufnahme in völliger Un-

beweglichkeit gehalten werden. Bei der Aufnahme des Herzorthodiagramms muss man die grösste Sorgfalt auf die Feststellung des rechten unteren Winkels und der Herzspitzencurve verwenden; durch diese zwei Winkel wird die künstlich zu zeichnende Linie bestimmt, welche dem unteren Herzschattenrande entspricht.

Wie gesagt, muss man bei der Aufnahme dieser wichtigen Anhaltspunkte mit der peinlichsten Sorgfalt vorgehen. Bei mageren Personen, bei zarten Frauen und bei Kindern, wo die Brustwandungen dünn und die Eingeweide wenig voluminös sind, kann man bei einer guten Beleuchtung den unteren Herzschattenrand mit Sicherheit bestimmen; bei Erwachsenen und sehr fetten Menschen ist die Sache nicht immer leicht.

Es ist zweckmässig, wenn man bei der Aufnahme der Herzsilhouette zur Feststellung des unteren rechten und linken Herzschattenwinkels schreitet, den Patienten eine tiefe Einathmung ausführen zu lassen; während derselben treten die unteren Winkel vollständig in das Lungenschattenfeld, wodurch sie sehr deutlich sichtbar werden, so dass man sie leicht im Auge behalten kann, wenn sich dann der Zwerchfellkuppelschatten und der Leberschatten darüber legen.

Rechts oben befindet sich auch eine Strecke von grosser Bedeutung, nämlich der vom Vorhof mit der Hohlvene gebildete Winkel; bei der Feststellung dieses letzteren muss man äusserst vorsichtig vorgehen, weil von demselben die Genauigkeit der Basallinie abhängt.

Bei meinen Aufnahmen habe ich diese Gesichtspunkte sorgfältig beachtet und bin folgendermaassen vorgegangen:

Zimmer gut geheizt, vollständig dunkel und nach Belieben durch weisse oder rothe Lampen beleuchtbar. Wechselstrom der Strassenleitung, 150 Volt, 60 Perioden. Inductor mit 45 cm langem Funken, Wehnelt'scher Unterbrecher, Stromstärke ca. 10—16 Amp. Röntgenröhren (6 Walterscala) von der Firma Müller.

Die Abkühlung der Röhren habe ich etwas modificirt, indem ich durch den Behälter, welcher die Antikathode umschliesst, einen constanten Wasserstrom leitete, um die Röhre längere Zeit hintereinander benutzen zu können, ohne eine Ueberhitzung derselben befürchten zu müssen.

Diese Einrichtung erlaubte mir statt der besonderen, für die Projection der Strahlen von unten nach oben bestimmten Röhren, solche zu benutzen, die für den gewöhnlichen Gebrauch gebaut sind. Bei ersteren ist die Einrichtung der Elektroden für die Erzeugung der X-Strahlen weniger zweckmässig als bei den anderen, und die Abkühlung ist eine unvollständige.

In Fig. 1 ist die Kühlvorrichtung schematisch abgebildet.

Vor der Aufnahme blieb ich, wie es erforderlich ist, 10 Minuten mit verbundenen Augen im Dunkeln, während eine Hülfsperson den Patienten auf dem Tische in die geeignete Lage brachte und die Apparate zur Functionirung vorbereitete.

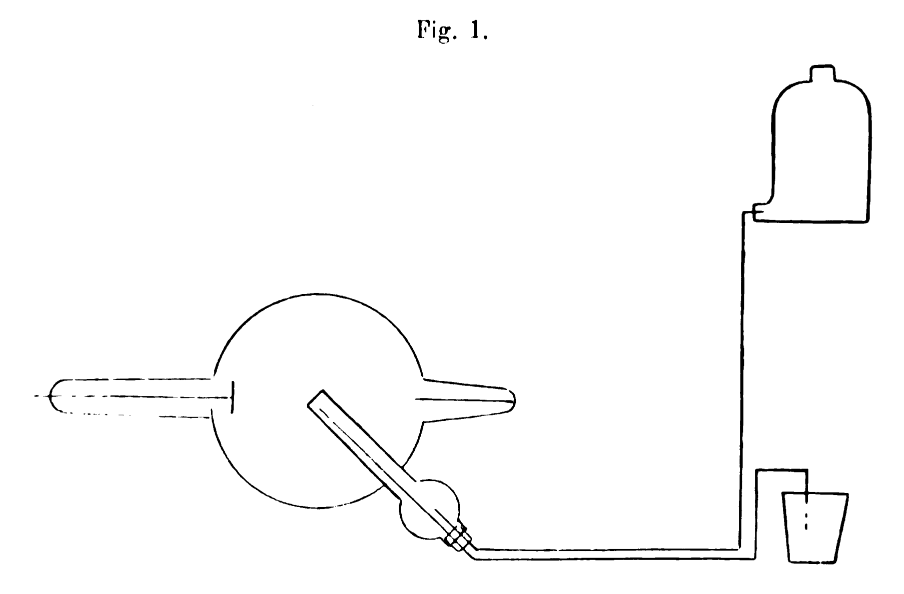
Jedes Orthocardiogramm wurde immer zweimal aufgenommen; der Patient lag immer horizontal, vollständig unbeweglich gemacht durch Riemen, welche um die Schultern gezogen, sich hinten kreuzen und an

den Rändern des Tisches befestigt wurden. Die Fersen ruhen auf einer verschiebbaren, durch Schrauben in jeder Lage feststellbaren nach oben vorspringenden Leiste.

Die weder zu harte noch zu weiche Röntgenröhre war von einer dichten schwarzseidenen Hülle umgeben und durch Bleischirme geschützt, sodass kein Lichtstrahl die Aufnahme des Orthodiagramms stören konnte. Vor der Aufnahme wurden die Patienten sorgfältig untersucht; die wichtigsten anamnestischen und objectiven Notizen sind in der 3. Spalte der Tabellen A und B angegeben.

Um mit Sicherheit eine Linie zu bestimmen, welche mir dann dazu dienen konnte, um auf dem Cardiogramm die von Moritz empfohlenen Messungen auszuführen, bin ich nicht nach der Francke'schen Methode vorgegangen, welche darin besteht, dass man die medialen Lungenränder aufzeichnet, die Entfernung zwischen denselben durch eine Linie in zwei

Fig. 1.



gleiche Theile theilt und diese Linie als Mittellinie betrachtet, sondern habe es vorgezogen, vermittelst eines Copirstiftes die Brustbeinmittellinie aufzuzeichnen und bei jedem Experiment durch etwas Collodium einen mit Wismuth gefüllten Gummischlauch darauf zu kleben. Der Schatten dieses für X-Strahlen undurchlässigen Körpers ist der erste, welcher bei der orthodiagraphischen Aufnahme fixirt wird.

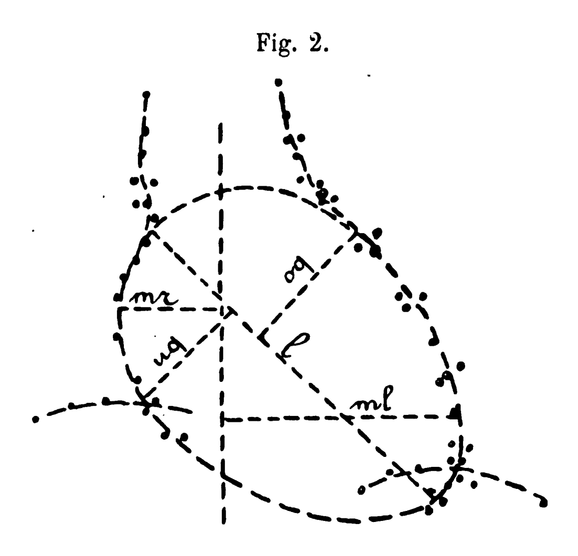
Ich habe besondere Sorgfalt darauf verwendet, dass der Patient bei den verschiedenen Aufnahmen immer in derselben Lage blieb. Der von mir angewendete Tisch unterscheidet sich von den sonst gebräuchlichen dadurch, dass das Segeltuch, auf welches die zu untersuchende Person gelegt wird, auf einer aus zahlreichen transversalen, je 3 cm breiten, einzeln abnehmbaren Brettchen gebildeten Ebene ruht. Nachdem sich Patient auf das Bett gelegt hatte, sorgte ich dafür, dass beide Schultern gleichmässig auf das erste Brettchen ruhten, und entfernte die übrigen bis zur Gegend der Darmbeinkämme. Nachdem ich dann

die Schultern durch die oben erwähnten Riemen befestigt und die Fersen in der oben angegebenen Weise angeordnet hatte, schritt ich zur orthodiagraphischen Aufnahme; der Patient konnte dann bei weiteren Aufnahmen wieder leicht genau in dieselbe Lage gebracht werden.

Aeusserst wichtig und unentbehrlich — und darauf ziehen alle die angeführten Fixirungsmaassregeln hin — ist es, dass bei den einzelnen orthodiagraphischen Aufnahmen die Herzebene immer dieselbe Stellung gegenüber der Projectionsebene behält. Dass ich diesen Zweck erreicht habe, geht daraus hervor, dass bei denjenigen meiner Aufnahmen, wo ich die Ansätze der Schlüsselbeine an das Brustbein aufgezeichnet habe, die Entfernung zwischen denselben unverändert blieb.

Dann wurden durch Punkte die Umrisse des Herzschattens aufgezeichnet, stets während der Athempause, und durch geeignete Linien die Punkte vereinigt, und so das Bild der Herzsilhouette erhalten.

Fig. 2.



In dieser wurden, den Angaben von Moritz (2) folgend, die folgenden Maasse festgestellt: der grösste Medianabstand rechts (mr), der grösste Medianabstand links (ml), der Längsdurchmesser (l), der grösste transversale Durchmesser unten (uq), der grösste transversale Durchmesser oben (oq); letztere zwei Linien sind senkrecht zum Längsdurchmesser (Fig. 2).

Die Oberfläche des Orthocardiodiagramms wird dann durch Millimeterpapier gemessen, und daraus werden dann die Zahlen ausgerechnet, welche die Oberfläche, in Centimeter ausgedrückt, und die absoluten und procentischen Differenzen zwischen den verschiedenen Aufnahmen darstellen.

Im Folgenden werde ich über die Resultate einer Reihe von Untersuchungen berichten, mit welchen ich bezweckte, die von Kienböck, Beck und Selig (3), sowie von Moritz (4) über die Veränderungen des orthodiagraphischen Herzschattens in Folge von Anstrengungen ausführten, fortzusetzen und zu erweitern.



Ich habe zuerst eine Reihe von Knaben im Alter von 9—16 Jahren untersucht und diese ausgewählt, weil sie sich wegen der geringen Dicke ihrer Brustwandung für meine Untersuchungen besser eigneten.

Unter meiner directen Aufsicht unterzogen sich diese Knaben verschiedenartigen Anstrengungen, wie Laufen, Radfahren, rasches Ersteigen von Treppen (150 Stufen); sie wurden erst dann untersucht, wenn sie müde erschienen und erklärten, nicht mehr im Stande zu sein, die Uebung fortzusetzen.

In dem radiographischen Untersuchungszimmer wurde vor der orthodiagraphischen Aufnahme von einem Assistenten der arterielle Blutdruck (nach Riva-Rocci) gemessen und die Frequenz der Pulsschläge und der Athemzüge gezählt.

1. Calcaterra, G., 16jährig, Lackirer, Radfahrer, normale Statur seinem Alter entsprechend. Er nahm an einem Radrennen Theil, und wurde vor demselben und 10 Minuten nach der Ankunft am Ziel orthodiagraphisch untersucht.

Das Rennen hatte ca. 40 km betragen. Bei seiner Ankunft war Patient äusserst blass, P. 140, R. 36, arterieller Blutdruck 95 mm Hg (Riva-Rocci).

Aus dem Orthocardiogramm ging eine Herzverkleinerung von 9,88 qcm = 10,36 pCt. hervor.

2. Rancilio, Guido, 16jährig, Landmann; ohne für das Radrennen trainirt zu sein führte er ein ca. 15 Minuten dauerndes Rennen durch. Bei der Ankunft: P. 115, R. 30, arterieller Blutdruck 135 mm Hg (Riva-Rocci). Das Orthocardiogramm zeigt eine Verkleinerung des Herzens von 7 qcm = 6,47 pCt.

Die übrigen 4 Versuchspersonen sind Schüler; ich liess sie zu Fuss laufen oder mehrmals Treppen schnell auf- und ablaufen und habe sie sofort danach untersucht.

3. Rancilio, Giuseppe, 9jährig, zeigte, nachdem er auf einer Treppe von 150 Stufen schnell hinauf und hinunter gestiegen war, eine Herzverkleinerung von 8,24 qcm = 10,14 pCt.

5. Baroli, G., 11jährig, zeigt nach einem Dauerlauf von 6 Minuten, wobei er 1,5 km zurücklegte, eine Herzverkleinerung von 1,85 qcm = 2,03 pCt.

Derselbe zeigte, nachdem er 100 Stufen hinauf- und hinuntergestiegen war und 1 km laufend zurückgelegt hatte, eine Herzverkleinerung von 10,28 qcm = 11,07 pCt.

4. Calcaterra, Battista, 11jährig, zeigte nach derselben Uebung eine Herzverkleinerung von 4,27 qcm = 5,15 pCt.

6. Baroli, Paolino, 9jährig, zeigte, nachdem er 7 Minuten gelaufen war, eine Herzverkleinerung von 1,56 qcm = 2,2 pCt., und nachdem er 150 Stufen hinauf- und hinuntergelaufen war, eine Verkleinerung von 7,14 qcm = 10,01 pCt.

Eine Verkleinerung des Herzschattens hat Moritz (4) auch bei Patienten beobachtet, welchen er einige Minuten die Beine hatte hochhalten lassen. Ich habe diesen Versuch auch gemacht und ebenfalls eine erhebliche Verkleinerung des Herzschattens festgestellt.



Bei Baroli Paolino (Versuch 6) wurde, nachdem er die Beine 10 Minuten hochgehalten hatte, eine Verkleinerung von 10,11 qcm = 14 pCt. wahrgenommen (Fig. 3 und 3a).

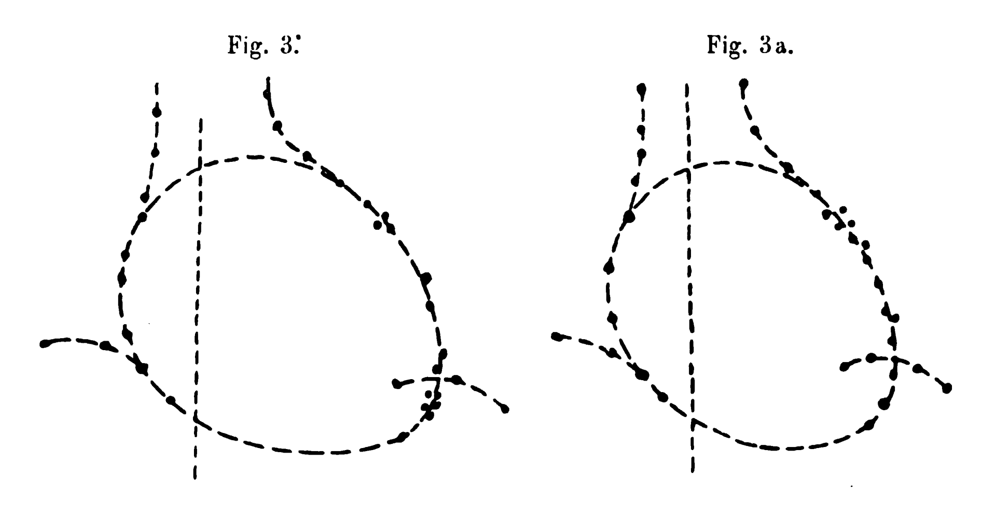


Fig. 3. Fig. 3a.

Bei Rancilio Giuseppe (Versuch 3) wurde, nachdem die Beine 10 Minuten hochgehalten worden waren, eine Verkleinerung von 13,57 qcm = 15 pCt. beobachtet (Fig. 4 und 4a).

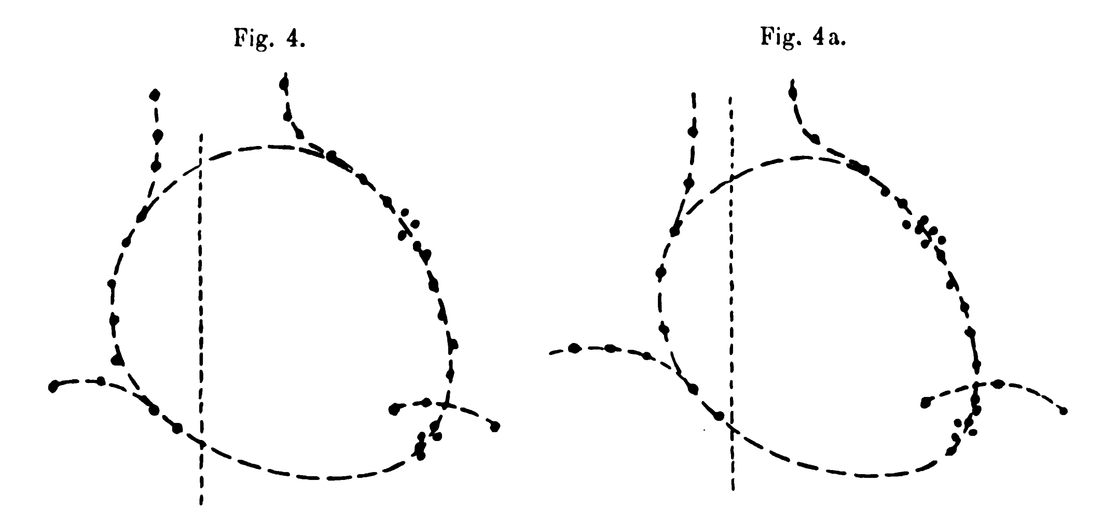


Fig. 4. Fig. 4a.

Eine so bedeutende Verkleinerung des Herzens wie bei diesen zwei letzten Experimenten hatte ich bei denselben Personen weder nach dem Laufen noch nach dem Treppensteigen beobachtet.

Aus meinen Beobachtungen geht also, übereinstimmend mit den Resultaten der angeführten Autoren, hervor, dass Körperanstrengungen verschiedener Art zu einer ziemlich beträchtlichen Verkleinerung des Herzschattens führen können.

Die Veränderungen, welche ich beobachtete, sind beträchtlich und jedenfalls grösser als die Fehlergrenzen. Jedoch bemerkte Herr Prof. Mondino, Director der hiesigen neuropathologischen Klinik — welchem

Tabelle A.

Versuch No.	Datum 1908	Versuchspersonen	Versuchsbedingungen	Puls	Respiration	Art. Blutdruck mm Hg (Riva-Rocci)	mr cm	ml cm	l cm	uq cm	oq cm	Fl. qcm	Flächendifferenz absolut in qcm	Flächendifferenz relativ pCt.
1.	22. 11.	Fall 1. Calcaterra, Guiseppe. 15 J. Lackirer, Radfahrer. Grösse 150 cm.		80	28	118	—	—	14,2	5,2	3,4	95,36		
2.	23. 11.	Derselbe.	Nach Radfahrt (40 km) 10 Min. nach der Ankunft.	140	36	95	—	—	12,7	5,1	3,2	85,48	9,88	— 10,36
1.	9. 12.	Fall 2. Rancilio, Guido. 16 J. Landmann. Niemals krank. Grösse 162 cm.	Vor dem Versuche.	88	22	145	3,7	8,7	13,2	6,6	4,2	108		
2.	9. 12.	Derselbe.	Nach Radfahrt (15 Min.) 5 Min. nach der Ankunft.	115	30	135	3,5	8,3	12,2	5,6	4,5	101	7	— 6,47
1.	12. 12.	Fall 3. Rancilio, G. 9 J. Schüler. Niemals krank. Grösse 130 cm.	Vor dem Versuche.	90	21	108	3,5	6,9	11,5	5,3	4,6	85,74		
2.	12. 12.	Derselbe.	Beine hoch gehalten (5 Min.).	146	30	90	3,5	6,8	11,0	4,5	4,3	72,16	13,57	— 15,8
3.	19. 12.	Derselbe.	Vor dem Versuche.	98	20	110	3,1	7,2	11,2	4,8	4,5	81		
4.	19. 12.	Derselbe.	Nachdem er im Garten gelaufen und 150 Stufen gestiegen war.	140	32	87	2,6	6,8	11,1	4,6	4,4	72,78	8,22	— 10,14
1.	10. 12.	Fall 4. Calcaterra, Battiste. 11 J. Schüler. Grösse 140 cm.	Vor dem Versuche.	88	22	108	3,6	6,2	12,0	4,9	4,8	82,88		
2.	10. 12.	Derselbe.	Nachdem er 1,5 km gelaufen war.	110	28	100	3,5	5,4	11,2	5,0	4,4	78,61	4,27	— 5,15
1.	3. 12.	Fall 5. Baroli, Giov. 11 J. Schüler. Grösse 135 cm. Im Alter von 6 Jahren l. Pneumonie.	Vor dem Versuche.	90	20	120	3,3	7,6	12,0	6,0	4,5	92,65		
2.	3. 12.	Derselbe.	Nachdem er 1,5 km gelaufen war.	114	26	115	3,3	7,3	12,3	5,5	3,7	90,76	1,85	— 2,03
3.	10. 12.	Derselbe.	Vor dem Versuche.	84	21	125	3,9	7,3	12,0	5,0	4,9	92,86		
4.	10. 12.	Derselbe.	Nachdem er 150 Stufen gestiegen war.	132	36	110	3,4	7,2	12,0	4,9	4,6	82,58	10,28	— 11,7
1.	3. 12.	Fall 6. Baroli, Paol. 9 J. Schüler. Grösse 125 cm. Niemals krank.	Vor dem Versuche.	93	22	100	2,4	7,3	10,7	5,5	3,8	70,70		
2.	3. 12.	Derselbe.	Nachdem er 1 km gelaufen war.	117	27	96	2,3	6,6	11,0	4,5	3,8	69,14	1,56	— 2,2
3.	19. 12.	Derselbe.	Vor dem Versuche.	87	27	105	2,6	7,0	11,0	5,4	3,9	72,18		
4.	19. 12.	Derselbe.	Nachdem er 150 Stufen gestiegen war.	135	30	90	2,5	7,0	10,6	4,0	4,0	64,94	7,24	— 10,01
5.	19. 12.	Derselbe.	Beine hoch gehalten (10 Min.).	140	32	90	2,3	6,6	10,2	4,1	4,0	62,07	10,11	— 14



ich hier auch im Namen meines Chefs, Herrn Prof. M. Ascoli, den verbindlichsten Dank für die uns für einen Theil der Versuche freundlichst zur Verfügung gestellte Röntgeneinrichtung ausspreche — dass man die orthodiagraphisch nachgewiesene Verkleinerung des Herzens auch radiographisch auf der lichtempfindlichen Platte müsse festhalten können.

Ich nahm also auch Untersuchungen in dieser Richtung vor. Zur Radiographie können wir natürlich nicht das Princip anwenden, auf welches die Orthodiagraphie sich stützt, nämlich die ausschliessliche Benutzung eines Bündels von Strahlen, die man praktisch als parallel betrachten kann.

Diesen Uebelstand mussten wir überwinden; wir haben uns deshalb bemüht, die Versuchsverhältnisse so einzurichten, dass die unvermeidliche, durch die Divergenz der Strahlen bedingte, aber schon an sich wegen der verhältnissmässig grossen Entfernung zwischen der Lichtquelle und dem Object und der empfindlichen Platte nicht bedeutende Vergrösserung bei allen radiographischen Aufnahmen dieselbe war[1]). Zu diesem Zwecke wurde zwischen der Crookes'schen Röhre und dem Subject ein Drault-scher Apparat angebracht, bestehend aus zwei metallischen Kreuzen, die auf zwei hölzernen miteinander parallelen, unter sich und mit der Oberfläche des Untersuchungstisches fest verbundenen Rahmen befestigt waren. Die photographische Platte wurde auf einem hölzernen Rahmen befestigt, welcher durch einen beweglichen Arm an dem Tisch befestigt und mit der Ebene desselben parallel gestellt war.

Nachdem der Patient unter Beachtung aller oben erwähnten Vorsichtsmaassregeln auf den Untersuchungstisch gelegt worden war, wurde auf dem Thorax durch Auflegen einer Bleischeibe der Punkt aufgezeichnet, welcher dem Centrum der zwei Kreuze entspricht. Man sorgte dann dafür, dass bei jeder folgenden radiographischen Aufnahme diese Beziehungen unverändert blieben. Es sei des weiteren erwähnt, dass bei den Versuchen mit hochgehaltenen Beinen die zwei Aufnahmen hintereinander ausgeführt wurden, ohne dass der Patient zwischen der einen und der anderen seine Rückenlage verliess oder überhaupt seine Lage merkbar änderte.

Nach unserer Ansicht haben die untersuchten Patienten keine Lageänderungen, im Sinne einer Drehung, erfahren können, welche die beobachteten Aenderungen des radioskopischen Bildes erklären könnten. Nichtsdestoweniger wurde der grösseren Genauigkeit halber, um auch diese Fehlerquelle auszuschalten, in den Fällen, von denen ich die Radiographien hier wiedergebe, in der interskapularen Gegend, etwas links von der Wirbelsäule, in der Nähe der Spina scapulae, ein Bleischeibchen befestigt. Nachdem der Patient auf den Untersuchungstisch gelegt worden war, wurde ein zweites Bleischeibchen auf der vorderen Brustwand befestigt, sodass die Kreuzchen des Drault'schen Apparates

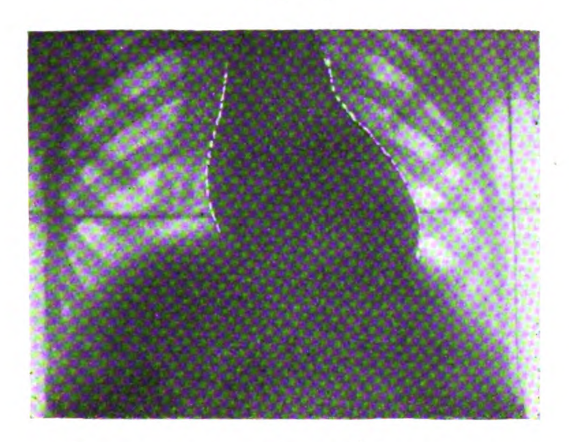
1) Schott (5), De la Camp (6) und andere haben bereits Radiographien von Personen in völliger Ruhe und nach Anstrengungen ausgeführt, und die mit solchen Feststellungen verknüpften Fehlerquellen untersucht.



und die zwei Bleischeibchen genau in eine und dieselbe Linie zu liegen kamen. Es wurde dann dafür gesorgt, dass bei der zweiten Aufnahme diese Uebereinstimmung unverändert blieb.

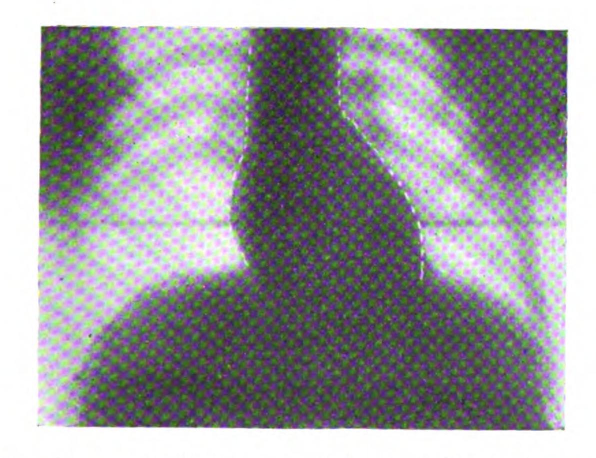
Auch auf diesem Wege habe ich eine Verkleinerung des Herzschattens nach der Anstrengung beobachtet, welche darin bestand, dass Patient die Beine 5 Minuten hochhielt.

Fig. 5.



Mangiarotti, A., 18jähr. Student, Ruhe.

Fig. 5a.



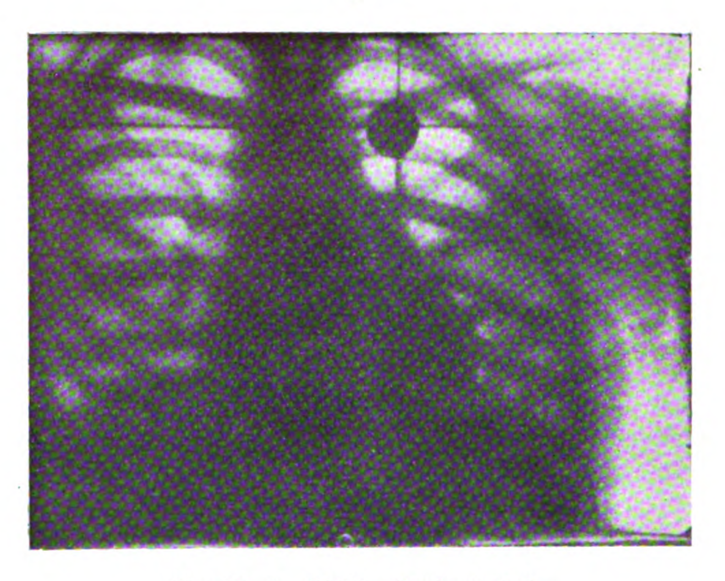
Derselbe; nach 40 Minuten mit hochgehaltenen Beinen.

Es sind in Fig. 5, 5a und Fig. 6, 6a einige der von mir ausgeführten Radiographien wiedergegeben, aus welchen die stattgefundene Herzverkleinerung ersichtlich ist.

Eigentlich geben uns diese Beobachtungen nur die Veränderungen der seitlichen Herzgrenzen an, und in strengem Sinne sind wir nicht dazu berechtigt, von einer totalen Herzverkleinerung zu reden. Die eventuellen Aenderungen der vorderen und hinteren Herzgrenzen sind einer orthodiagraphischen Untersuchung nicht zugänglich; unsere Ver-

suche, diese Grenzen zu photographiren, haben bisher keine genauen Resultate geliefert.

Fig. 6.



Moretti, A., 22jähr. Student, Ruhe.

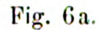
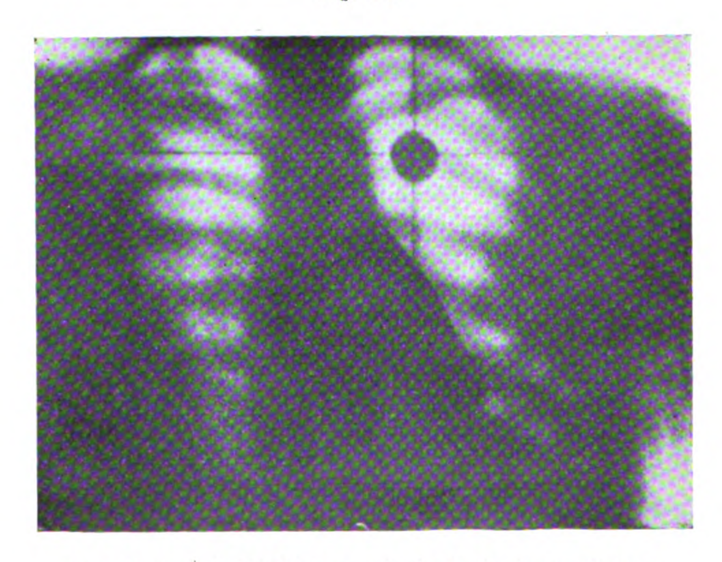


Fig. 6a.



Derselbe; nach 10 Minuten mit hochgehaltenen Beinen.

Auf Grund der heutigen Kenntnisse über die Physiologie der Herzbewegungen scheint es uns jedoch, dass die Schlussfolgerungen, welche man in Bezug auf die Gesammtgrösse des Herzens aus den seitlichen Grenzen desselben zieht, einwandfrei sind.

Ich habe mein Untersuchungsfeld dadurch erweitern wollen, dass ich Menschen untersuchte, welche in Folge ihres Berufs den ganzen Tag einer beträchtlichen Körperanstrengung ausgesetzt sind. In Anbetracht des Umstandes, dass diese Versuchspersonen an solche Anstrengungen gewöhnt sind, und des anderen, dass die Untersuchung nicht sofort nach der Arbeit vorgenommen werden konnte, sondern erst als die Leute nach einem 1,5 km langen Wege heimgekehrt waren, erwartete ich nicht erhebliche Aenderungen der Herzgrösse zu finden. Nichtsdestoweniger habe ich die Untersuchungen vorgenommen.

Ich habe 5 Kiesgräber untersucht, von denen vier, bei einer sorgfältigen klinischen Untersuchung, nichts Bemerkenswerthes aufwiesen, während der fünfte (Tabelle B, No. 5), körperlich nicht sehr stark gebaut, bei der Auskultation des Herzens ein systolisches Geräusch an der Herzspitze und eine Verstärkung des 2. Pulmonaltones aufwies; die Herzdämpfung erschien nicht vergrössert; anamnestisch war ein Anfall von Gelenkrheumatismus im Alter von 13 Jahren und im allgemeinen eine ausgesprochene Neigung zu Schnupfen und Rachenentzündungen nachweisbar. Patient hatte nie auf Compensationsstörungen hindeutende Erscheinungen aufgewiesen; nichtsdestoweniger legte der vorangegangene Rheumatismus, das systolische Geräusch an der Herzspitze und die Accentuation des 2. Pulmonaltones die Annahme einer Mitralinsufficienz äusserst nahe, um so mehr, als Zeichen von Anämie gänzlich fehlten.

Diese 5 Arbeiter wurden am Morgen, bevor sie zur Arbeit gingen und am Abend, als sie von derselben zurückkehrten, untersucht. Der arterielle Blutdruck wurde bei den übrigen vier so gut wie unverändert gefunden; nur bei dem zuletzt erwähnten Patienten wurde eine Erhöhung von 7 mm Hg beobachtet.

Bei der orthodiagraphischen Untersuchung wurde die Herzsilhouette mehr oder minder unverändert gefunden; die kleinen Oberflächenunterschiede schwanken innerhalb der Fehlergrenzen der Aufnahme und der Rechnung. Bei Versuch 5 (Rossi) wurde dagegen eine Erweiterung besonders des rechten Herzens gefunden; die Vergrösserung betrug **6,33** qcm (Fig. 7 und 7a). Dieser Patient hatte während des Tages 10 Stunden tüchtig gearbeitet, und dabei fortwährend schwere Kiesmengen hochgehoben. Die Pulsfrequenz war von 84 auf 106 und die Athemfrequenz von 18 auf 24 gestiegen.

Subjectiv klagte er über ein ausgesprochenes Müdigkeitsgefühl.

Aus nachstehender Tabelle B und aus dem Gesagten geht also hervor, dass bei Menschen, welche an anstrengende Arbeit gewöhnt sind, nach der Arbeit keine Verkleinerung des Herzens eintritt, was übrigens aus den angeführten Gründen zu erwarten war.

Dagegen verdient die bei Rossi Luigi, bei welchem eine Mitralinsufficienz angenommen werden konnte, beobachtete Dilatation von 5 pCt. besprochen zu werden. Die zahlreichen Forscher, welche sich nach verschiedenen Methoden mit diesem Gegenstand beschäftigt haben, kamen zu dem Schluss, dass Körperanstrengungen von einer acuten Herzdilatation gefolgt sein können; Giuffré (7) hat seiner ausgezeichneten



Tabelle B.

Versuch No.	Datum	Versuchspersonen	Versuchsbedingungen	Puls	Respiration	Art. Blutdruck mm Hg (Riva-Rocci)	mr cm	ml cm	l cm	uq cm	oq cm	Fl. qcm	Flächendifferenz absolut in qcm	Flächendifferenz relativ pCt.
1.	1908 31. 12.	Fall 1. Garavaglia, Pietro. 16 J. Kiesgräber. Gewicht 61 kg. Grösse 167 cm.	kaum aufgestanden (um 5 Uhr).	64	16	160	3,7	9,2	14,3	4,8	5,3	110,40		
2.	31. 12.	Derselbe.	nach der Arbeit (um 19 Uhr).	78	16	160	3,5	9,2	14,2	4,9	5,2	109,10	1,30	— 1,17
1.	1909 1. 1.	Fall 2. Calcaterra, Giov. 30 J. Kiesgräber. Gewicht 66 kg. Grösse 161 cm.	kaum aufgestanden (um 5 Uhr).	80	17	165	4,5	9,5	16,8	5,8	5,5	145,40		
2.	1. 1.	Derselbe.	nach der Arbeit (um 19 Uhr).	80	16	165	4,5	9,5	16,6	5,6	5,3	144,80	0,60	— 0,41
1.	2. 1.	Fall 3. Berra, Antonio. 17 J. Kiesgräber. Gewicht 60 kg. Grösse 161 cm.	kaum aufgestanden (um 5 Uhr).	84	26	130	3,9	9,3	15,0	6,0	5,2	131,2		
2.	2. 1.	Derselbe.	nach der Arbeit (um 19 Uhr).	84	27	135	3,9	9,3	15,0	6,0	5,0	130,2	1	— 0,76
1.	2. 1.	Fall 4. Garignani, Cesare. 17 J. Kiesgräber. Gewicht 66 kg. Grösse 165 cm.	kaum aufgestanden (um 5 Uhr).	70	18	125	4,1	9,4	15,0	5,4	5,2	129,6		
2.	2. 1.	Derselbe.	nach der Arbeit (um 19 Uhr).	72	18	125	4,1	9,5	15,0	5,2	5,1	128,5	1,5	— 0,84
1.	2. 1.	Fall 5. Rossi, Luigi. 17 Jahre. Kiesgräber. Gewicht 60 kg. Grösse 135 cm. (7 Jahre acuten Gelenkrheumatismus.)	kaum aufgestanden (um 5 Uhr).	84	18	128	4,4	8,5	13,6	6,6	4,5	115,5		
2.	2. 1.	Derselbe.	nach der Arbeit (um 19 Uhr).	106	24	135	4,8	8,5	13,7	6,7	4,5	122,6	+ 6,1	+ 5

Monographie über diesen Gegenstand eine erschöpfende Darlegung der diesbezüglichen Literatur beigefügt.

Moritz (4) zieht, obwohl er nicht Gelegenheit gehabt hat, eine solche Herzerweiterung orthodiagraphisch nachzuweisen, diese Möglichkeit, besonders in pathologischen Fällen, bei bereits geschwächten Herzen mit in Erwägung.

Meine Resultate stimmen vollständig mit denjenigen der erwähnten Autoren überein, welche Untersuchungen in dieser Richtung auf orthodiagraphischem Wege ausgeführt haben.

Was nun die Deutung der Resultate anbetrifft, so geht man am Besten, wie auch Moritz (4) hervorgehoben hat, von der Thatsache aus, dass die orthodiagraphisch und radiographisch festgestellten Grenzen sich auf die diastolische Grösse des Herzens beziehen. Die Richtigkeit dieser intuitiven Voraussetzung wird auch durch unsere Radiographien bestätigt, in welchen der periphere Theil des Schattens des verkleinerten Herzens dunkler ist und deutlichere Umrisse hat, als beim normalen Herzen.

Unter den verschiedenen Factoren, welche den Grad der diastolischen Füllung des Herzens beeinflussen, hat Moritz (4) die Frequenz des Herzschlages in Betracht gezogen und experimentell untersucht, die auch nach unserer Ansicht wenigstens einen der wichtigsten Factoren der hier in Frage stehenden Erscheinung darstellt. Moritz hat nachweisen können, dass die durch Einspritzung von 0,00075—0,001 g Atropin hervorgerufene Beschleunigung des Pulses von einer Verkleinerung des Herzschattens begleitet ist.

Wenn aber auch die Beschleunigung des Herzschlages eine grosse, und vielleicht auch die grösste Rolle bei der Erscheinung spielt, so ist damit nicht ausgeschlossen, dass auch andere Factoren, z. B. die Gefässerweiterung, auf die Entstehung der Verkleinerung des Herzschattens einen Einfluss ausüben können.

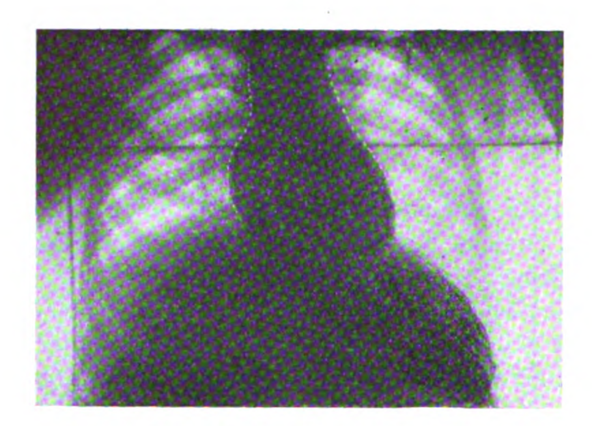
Ja, Kienböck, Selig und Beck (3) führen sogar die von ihnen zuerst nachgewiesene Herzverkleinerung nach Anstrengungen (forcirtes Schwimmen) auf die Vasodilatation zurück, welche in Folge der Arbeit in erster Linie in den Muskeln, in den Lungen und in anderen Gefässbezirken stattfindet und eine geringere Diastole zur Folge hat.

Ich habe auch in dieser Richtung Untersuchungen angestellt und, um festzustellen, welche Beziehung die Herzverkleinerung zur peripheren Gefässerweiterung hat, nach der oben beschriebenen Methode zwei Radiographien ausgeführt, die eine vor und die andere nach der Anlegung eines Junod'schen Saugnapfes, vermittelst dessen ich eine Blutdruckabnahme von 10 cm Hg bewirkte.

Wie aus Fig. 7 und 7a ersichtlich ist, ist die Anlegung eines Junod'schen Saugnapfes, welche einer beträchtlichen Vasodilatation gleichzustellen ist, von einer Verkleinerung des Herzschattens gefolgt.

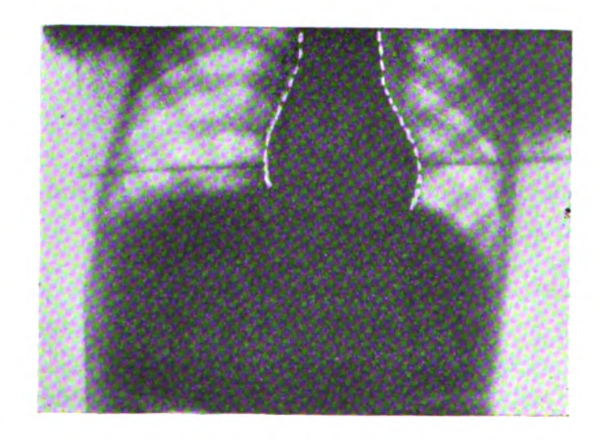
Zu denselben Resultaten führten mich orthodiagraphische Aufnahmen, deren Wiedergabe ich der Kürze halber übergehe.

Fig. 7.



Lupani, N., 14 Jahre alt, Ruhe.

Fig. 7a.



Derselbe, Junod'scher Saugnapf angesetzt.

Es sei bemerkt, dass die Anlegung des Saugnapfes von einer Steigerung der Pulsfrequenz gefolgt war; es könnte deshalb sein, dass die beobachtete Herzverkleinerung indirect ebenfalls auf die Pulsbeschleunigung zurückzuführen wäre.

Somit ist die Hauptrolle erklärt, welche bei der hier in Frage stehenden Erscheinung die Frequenz der Herzcontractionen und die Gefässerweiterung spielen.

Es giebt aber Fälle von beträchtlicher Herzverkleinerung, in welchen auch während der grössten diastolischen Erweiterung nach Anstrengungen das Herz kleiner erscheint, als während der systolischen Phase desselben Subjects im Ruhezustand. Diese Erscheinung verdient vielleicht weitere Untersuchungen, um diese Thatsache sicher zu stellen, welche sich durch die erwähnten Factoren nicht genügend erklären lässt.

Noch Einiges über die Häufigkeit und die Constanz der Erscheinung. Bei unseren Untersuchungen der ersten Gruppe (Tabelle A) haben alle Patienten, mit Ausnahme eines einzigen, eine grössere oder geringere Verkleinerung des Herzschattens aufgewiesen.

Bei den Versuchen von Moritz (4) erschien letztere dagegen nicht so constant, wenigstens nicht nach den von ihm in Betracht gezogenen Körperübungen. In der Uebersicht seiner Fälle hebt Moritz hervor, dass die Herzverkleinerung vorzugsweise bei gesunden und jungen Personen beobachtet wird. Die Constanz unserer Resultate liesse sich somit dadurch erklären, dass unsere Untersuchungen sich auf Personen unter 18 Jahren beziehen, mit Ausnahme eines einzigen 30jährigen Mannes.

Literatur.

1) J. Moritz, Münchener med. Wochenschr. 1902. No. 1.
2) Derselbe, Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 81—82.
3) Kienböck, Selig und Beck, Münch. med. Wochenschr. 1907. No. 29--30.
4) J. Moritz, Ebendas. 1908. No. 10 und 14.
5) Vergl. Schott, Ebendas. 1908. No. 18.
6) De la Camp, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 51.
7) Giuffré, Il cuore nei pescatori di sferracavallo. Palermo. 1908.
8) Francke, Die Orthodiagraphie. München 1906.



XI.

Experimentelle Beiträge zur Kritik der Viscositäts-bestimmungsmethoden.

Von

Prof. Dr. **Egmont Münzer** (Prag)

und

Dr. **Ferdinand Bloch** (Franzensbad).

Die Methoden, welche die Klinik zur Bestimmung der Viscosität besitzt, stützen sich auf die Untersuchungen Hagen's (1839) und Poiseuille's (1843), welche die Bedeutung der inneren Reibung für den Durchtritt von Flüssigkeiten durch capillare Röhren nachwiesen und zeigten, dass die Menge einer Flüssigkeit, welche durch irgend eine Capillare bei bestimmter Temperatur durchfliesst, abhängt von der Beschaffenheit der Capillare, vom Drucke, unter welchem die Flüssigkeit fliesst, von der Zeit, während welcher man die Flüssigkeit durchströmen lässt und von der inneren Reibung der Flüssigkeit selbst.

In welcher Weise diese einzelnen Factoren das Durchlaufsvolumen bedingen, geht aus der Poiseuille'schen Formel hervor, welche lautet:

$$v = \frac{1}{\eta} \cdot \frac{\pi r^4 p t}{8 l}$$

Transformiren wir diese Formel für η, so ist

$$\eta = \frac{1}{v} \cdot \frac{\pi r^4 p t}{8 l}$$

Lassen wir nun zwei verschiedene Flüssigkeiten von den Viscositäten η bezw. η_1 durch die gleiche Capillare fliessen, so ist die Viscosität der zweiten Flüssigkeit (η_1) durch die Formel gegeben

$$\eta_1 = \frac{1}{v_1} \cdot \frac{\pi r^4 p t_1}{8 l}$$

oder

$$\eta : \eta_1 = \frac{1}{v} t : \frac{1}{v_1} t_1, \text{ woraus sich ergiebt:}$$

$$\eta : \eta_1 = v_1 t : v t_1$$

d. h. es sind zwei Variablen, die bei der Bestimmung der Viscosität in Frage kommen.

Vereinfachen wir uns die Bestimmungen dadurch, dass wir durch



Gleichstellung der einen oder der anderen Variablen dieselbe climiniren, so bekommen wir folgende Formel:

Setzen wir $v = v_1$, d. h. lassen wir die gleichen Volumina durch die gleichen Capillaren bei gleichem Drucke abfliessen, so wird

$$\eta : \eta_1 = t : t_1 \text{ oder}$$

$$\eta_1 = \frac{\eta t_1}{t}, \text{ woraus } \eta \text{ (Wasser)} = 1$$

gesetzt, folgt $\eta_1 = \frac{t_1}{t}$ d. h. wir bekommen die relative Viscosität der betreffenden Flüssigkeit, wenn wir die Durchlaufszeit der betreffenden Flüssigkeit dividiren durch die Durchlaufszeit des Wassers.

[Apparate von Hirsch-Beck[1]) und Determann[2]); auch der von uns an anderer Stelle[3]) beschriebene Apparat kann in dieser Hinsicht verwendet werden.]

Setzen wir aber in der oben angegebenen Formel $t = t_1$, d. h. lassen wir im Versuche die Flüssigkeiten gleiche Zeit durch die Capillare fliessen, so ist

$$\eta : \eta_1 = v_1 : v \text{ oder}$$

$$\eta_1 = \frac{\eta v}{v_1} \text{ und da } \eta \text{ für Wasser} = 1$$

gesetzt ist, ist $\eta_1 = \frac{v}{v_1}$ d. h. wir bekommen die Viscosität der betreffenden Flüssigkeit, wenn wir das in der bestimmten Zeit t ausgeflossene Wasservolumen durch das in der gleichen Zeit ausgeflossene Flüssigkeitsvolumen dividiren. [Apparate von Hess[4]) und Münzer-Bloch[3])].

Bevor wir in unseren Betrachtungen weitergehen, möchten wir betonen, dass der von uns beschriebene Apparat[3]) eine Anwendung auch in dem zuerst gegebenen Sinne gestattet, da die einander entsprechenden Volumina der beiden getheilten Röhrenantheile schon von vornherein behufs Feststellung des Factors $\left(\frac{r_2^2}{r_1^2}\right)$ bestimmt werden müssen [siehe l. c.[5])]. Es erscheint selbstverständlich, dass die Viscosität einer Flüssig-

---

1) C. Hirsch und C. Beck, Eine Methode zur Bestimmung des inneren Reibungswiderstandes des lebenden Blutes beim Menschen. Münch. med. Wochenschr. 1900. Bd. 49. S. 1685.

2) Determann, Ein einfaches, stets gebrauchsfertiges Blutviscosimeter nebst Bemerkungen zur Methodik der Viscositätsbestimmungen. 24. Congr. f. innere Med. 1907. S. 531.

3) Münzer, Ueber Polycythämie nebst Beiträgen zur klinischen Blutuntersuchung. Diese Zeitschrift. Bd. V. 1908. — Münzer-Bloch, Die Bestimmung der Viscosität des Blutes mittelst der Apparate von Determann und Hess nebst Beschreibung eines eigenen Viscosimeters. Medicin. Klinik. 1909. No. 9, 10, 11.

4) Hess, Ein neuer Apparat zur Bestimmung der Viscosität des Blutes. Münch. med. Wochenschr. 1907. No. 32.

5) Wie wir einer brieflichen Mittheilung von Hess entnehmen, hat er schon früher eine Zeit lang einen Apparat mit Wassermantel besessen. Allerdings scheint er in dieser Hinsicht die Sache doch complicirter als Determann und wir angefasst



keit, ob wir sie nun nach der einen oder anderen Methode bestimmen, die gleiche Grösse besitzen muss.

Vergleichende Bestimmungen, welche wir in dieser Richtung durchgeführt haben, ergaben das überraschende Resultat, dass die Bestimmungen mittelst des Determann'schen Apparates andere Werthe und zwar fast durchwegs höhere für η brachten, als wir sie bei Benutzung des Apparates von Hess und des unsrigen fanden, welch letztere sehr gut übereinstimmende Resultate lieferten.

Suchen wir nun zu einer Erklärung der hier bestehenden Differenzen zu gelangen, würde man vielleicht zunächst an die Ausserachtlassung des specifischen Gewichtes der Flüssigkeiten bei Verwendung des Determann'schen Apparates als Fehlerquelle denken. Dem kann aber nicht sein, denn bei Berücksichtigung dieses Factors würden die Differenzen nur noch grösser ausfallen, wie leicht verständlich. Beim Determannschen Apparate ist der Druck (p), unter welchem die Flüssigkeit fliesst, gleich der Höhendifferenz beider freien Oberflächen h multiplicirt mit dem specifischen Gewichte der betreffenden Flüssigkeit, „wenn h nicht constant ist, so gilt die mittlere Höhe während des Versuchs" (Kohlrausch, S. 116).

Ist s bezw. s_1 das specifische Gewicht, so wäre der Druck $= h \times s$ bezw. $h \times s_1$

$$\eta \text{ also gleich } \frac{1}{v} \cdot \frac{\pi r^4 h s t}{8 l}$$

$$\eta_1 \text{ also gleich } \frac{1}{v} \cdot \frac{\pi r^4 h s_1 t_1}{8 l}$$

$$\eta : \eta_1 = st : s_1 t_1 \text{ oder da } \eta = 1 \text{ ist, } \eta_1 = \frac{s_1 t_1}{st}$$

Hirsch-Beck haben bekanntlich, um diesen Fehler auszuschalten, als Vergleichsflüssigkeit, nicht Wasser, sondern frisch destillirtes Anilinöl gewählt, dessen specifisches Gewicht durchschnittlich dem des Blutes entspricht, d. h. $s = s_1$.

Beim Apparate Determann's dagegen, wo als Vergleichsflüssigkeit Wasser gewählt wurde, ist $s = 1{,}000$, s_1 aber schwankt zwischen 1,030—1,060.

Würden wir also die in unserer früher erwähnten Arbeit[1]) mitgetheilten Beobachtungen corrigiren, so würden sich die mit dem Deter-

zu haben, da er durch den Glasmantel (Münch. med. Wochenschr. 1907. S. 2228) „Wasser von der gewünschten Temperatur fliessen lässt", und auch am Schlusse des betreffenden Absatzes von der Complication des Apparates durch eine Wärmevorrichtung spricht. — In einer soeben erschienenen, über Anregung von Hess entstandenen höchst interessanten Arbeit von Ulmer, „Die Bestimmung des Volumens der Blutkörperchen auf viscosimetrischem Wege" hebt dieser Autor hervor, dass sie für ihre Arbeit „nicht das von Hess für klinische Zwecke vereinfachte Viscosimeter" verwendeten, sondern das mit Wassermantel versehene Instrument. Dieser Apparat und der von uns beschriebene unterscheiden sich also, abgesehen von anderem, hauptsächlich durch die Theilung der Capillaren, welch letztere jene oben erwähnte Verwendung unseres Apparates nach beiden Richtungen ermöglicht.

1) Siehe S. 175 Anmerkung 3.



mann'schen Apparate gewonnenen Werthe — wie leicht ersichtlich — durchwegs erhöhen; so z. B. ergäbe

Fall 1 Tabelle I bei spec. Gewicht von 1032
statt $\eta = 2{,}15$ . . . . $\eta = 2{,}22$
Fall 15 Tabelle II bei spec. Gewicht von 1050
statt $\eta = 5{,}17$ . . . . $\eta = 5{,}43$
Fall 18 Tabelle II bei spec. Gewicht von 1052
statt $\eta = 5{,}8$ . . . . $\eta = 6{,}15$
Fall 28 Tabelle III bei spec. Gewicht von 1054
statt $\eta = 7{,}67$ . . . . $\eta = 8{,}09$ u. s. w.

Noch wesentlicher würden die nothwendigen Correcturen bei den Polycythämien mit grosser Durchlaufszeit und hohem specifischen Gewichte; z. B.:

Fall 30 Tabelle III ergäbe bei der Bestimmung am 13. 2. bei spec. Gewicht von 1068
statt $\eta = 21{,}9$ . . . . $\eta = 25{,}3$.

In der Vernachlässigung dieses Factors — des specifischen Gewichts — kann also die Ursache der differenten Bestimmungen in den Apparaten nicht gelegen sein.

Hess sieht die Ursache der grossen bezw. höheren Werthe bei Verwendung des Determann'schen Apparates in einer Sedimentirung des mit Hirudin versetzten Blutes, „wie solches Determann ausschliesslich verwendet", und meint, dass Werthe von über 20,0 in Wirklichkeit nicht vorkommen, „sondern es sind diese ganz abnorm hohen Zahlen in ihrem grossen Theil auf die während der Untersuchung entstehenden Fehler zurückzuführen, indem sich das in dem oberen Recipienten befindliche Blut während des Versuches sedimentirt, wobei das sich bildende Sediment nur mit ganz bedeutender Verzögerung durch die Capillaren sich entleeren kann, sodass eine unverhältnissmässig lange Durchlaufszeit gemessen und ein entsprechend zu hoher Werth berechnet wird."

Diese Annahme von Hess ist experimenteller Prüfung zugänglich. Ist nämlich seine Voraussetzung richtig, dass im Determann'schen Apparate — besonders bei Verwendung von Hirudin — eine Sedimentirung der Blutzellen stattfindet, welche Ursache der abnorm langen Durchlaufszeit ist, dann wäre anzunehmen, dass die verschiedenen Portionen des aus einer Ampulle durch die Capillare ablaufenden Blutes verschieden zusammengesetzt sind, und zweitens müsste bei Zerstörung der rothen Blutzellen bezw. Freiwerden des Hämoglobins derselben, die durch die angenommene Sedimentirung dieser Zellen verursachte Steigerung der Durchflusszeit schwinden.

Wir haben eine Reihe von Versuchen nach beiden Richtungen angestellt und gestatten uns die Resultate derselben im Nachfolgenden mitzutheilen.

Zu unseren Bestimmungen verwendeten wir durchwegs — einen Fall (No. 3) ausgenommen — Thierblut, welches wir im hiesigen Schlachthause ganz frisch erhielten und sofort durch Schlagen defibrinirten; nur in zwei Fällen bedienten wir uns des Hirudins zur Verhinderung der Gerinnung.



Zunächst suchten wir also festzustellen, welchen Einfluss die Auflösung der rothen Blutzellen auf die Viscosität ausübt. Um das Blut in den lackfarbigen Zustand überzuführen, bedienten wir uns wiederholter Gefrierung und Auftauung desselben. Dabei überzeugten wir uns, dass es zweckmässig ist, das Blut zunächst durch viele Stunden hindurch frieren zu lassen — wir liessen das Blut die ganze Nacht in der Eis-Kochsalzmischung — weil dann gewöhnlich ein einmaliges Auftauen zur Ueberführung in den lackfarbigen Zustand genügt. Es ist nöthig, sich in jedem Falle durch die mikroskopische Untersuchung von der Lösung der rothen Blutzellen zu überzeugen, da das lackfarbige Aussehen des Blutes kein genügender Beweis für die Auflösung aller Blutzellen ist. (Darüber noch später.)

Tabelle I bringt eine Zusammenstellung der Resultate unserer Viscositätsbestimmungen deck- und lackfarbigen Blutes, und wollen wir noch bemerken, dass wir uns zu unseren Untersuchungen der Apparate von Determann, Hess und unseres eigenen Viscosimeters bedienten.

Tabelle I.

No.	Viscositätsbestimmung						Differenz d. Viscosität d. deckfarb. u. lackfarb. Blutes. + f. lackfarb. Blut			Anmerkung
	des deckfarbigen Blutes			des lackfarbigen Blutes						
	Determann A	Hess	Münzer-Bloch	Determann A	Hess	Münzer-Bloch	Determann	Hess	Münzer-Bloch	
1.	4,90	4,50	4,20	5,15	4,50	4,36	+ 0,25	—	+ 0,16	
2.	6,36	4,60	4,80	8,50	5,36	5,77	+ 2,14	+ 0,76	+ 0,98	
3.	5,45	4,18	3,87	8.65	5,38	5,51	+ 3,20	+ 1,20	+ 1,74	Menschenblut mit Hirudin versetzt.
4.	6,89	5,00	4,80	8,94	6,09	5,70	+ 2,05	+ 1,09	+ 0,90	
5.	5,15	3,50	3,80	5.83	4,68	4,66	+ 0,68	+ 1,18	+ 0.86	
6.	4,80	4,10	4,63	5,53	5,02	5,80	+ 0,73	+ 0,92	+ 1,17	
6a.	5,07	4,12	4,10	6,14	5,22	5,25	+ 1,07	+ 1,10	+ 1,15	Dasselbe Blut wie No. 6, einen Tag später untersucht.
7.	8,08	6.05	5,62	9,69	6,86	6,59	+ 1,69	+ 0,81	+ 0,97	
8.	7,58	5,70	5,10	6,60	5,50	5,10	— 0,98	— 0,20	—	
9.	5,45	3,90	3,90	5,60	4,40	4,10	+ 0,15	+ 0,50	+ 0,20	
10.	5,00	3,90	3,80	6,03	4,50	4,10	+ 1,03	+ 0,60	+ 0,30	
11.	5,44	4,10	3,89	—	—	—	—	—	—	No. 11 u. 11a für Determann aus drei Apparaten die Mittelwerthe berechnet.
11a.	6,77	4,80	4,60	—	—	—	-	—	—	Dasselbe Blut wie No. 11 mit Hirudin versetzt.
12.	8,10	--	—	—	--	—	—	—	- -	Bestimmung berechnet aus d. Werthen zweier Determann-Apparate.
13.	3.78	3,60	3,60	—	—	—	—	—	—	Taubenblut.
14.	4,84	3,70	3,80	5,02	4,30	4,10	+ 0,18	+ 0,60	+ 0,30	Für Determann aus drei Apparaten die Mittelwerthe berechnet. Hammelblut.

Aus vorstehender Tabelle ergiebt sich, dass das lackfarbige Blut, wie dies bereits Determann[1]) feststellte, viscöser ist als das deckfarbige, eine Veränderung, die bei allen drei Apparaten in Erscheinung

1) Determann, Klinische Untersuchungen der Viscosität des menschlichen Blutes. Zeitschr. f. klin. Med. 1906. Bd. 59. S. 283.



tritt und deren Erklärung wir wohl in Uebereinstimmung mit Determann im Uebertritt hochviscöser Substanzen (des Hämoglobins) aus den rothen Blutzellen in das Blutserum zu suchen haben. Die Differenzen zwischen den Bestimmungsresultaten der verschiedenen Apparate bleiben aber bei dieser Veränderung des Blutes ziemlich unverändert fortbestehen, wie die Zahlen zeigen und die Berechnung von Mittelwerthen deutlich erweist.

In der Berechnung selbst haben wir zur Feststellung der Mittelwerthe nur das Rinderblut, also die Versuche 1, 2, 4, 5, 6, 6a, 7, 8, 9 und 10 benutzt und von diesen 1, 8 und 9 gestrichen. In diesen drei Fällen waren auffallender Weise keine oder doch nur geringe Differenzen zwischen deck- und lackfarbigem Blute nachweisbar. Da uns die mikroskopische Untersuchung des lackfarbigen Blutes in einzelnen anderen Fällen die vollkommene Auflösung der rothen Blutzellen gezeigt hatte, machte uns das Bestimmungsresultat in den Fällen 1, 8 und 9 viel Kopfzerbrechen, bis uns die neuerliche mikroskopische Untersuchung des Falles 9 die Erklärung gab.

Obwohl nämlich das Blut vollkommen lackfarbig aussah, zeigte die mikroskopische Untersuchung des Blutes in diesem Falle, dass die grösste Zahl der rothen Blutzellen gut erhalten war und nur ein kleiner Theil der Zellen den Farbstoff hatte fahren lassen, sodass das Blut trotz des lackfarbigen Aussehens doch im grossen Ganzen als deckfarbig anzusehen war.

Es ist uns sehr wahrscheinlich, dass in den Fällen 1 und 8 die gleichen Verhältnisse vorlagen, weswegen wir uns berechtigt fühlen, dieselben hier unberücksichtigt zu lassen.

Die Viscosität des deckfarbigen Blutes der erwähnten 7 Fälle beträgt im Mittel bei Benutzung des

Determann'schen Apparates . . . 5,90,
Hess'schen " . . . 4,46,
unseres " . . . 4,50.

Der Determann'sche Apparat zeigt also
um 1,44 = 32,2 pCt. mehr als der Hess'sche
und um 1,40 = 31,1 pCt. mehr als unser Apparat.

Der Hess'sche Apparat zeigt
um 0,04 = 0,88 pCt. weniger als unser Apparat.

Das lackfarbige Blut dieser 7 Fälle zeigt folgende Mittelwerthe der Viscosität:

Nach Determann's Apparat 7,24,
" Hess' " 5,39,
" unserem " . . . . 5,40.

Der Determann'sche Apparat zeigt also
um 1,85 = 34,3 pCt. mehr als der Hess'sche
und um 1,84 = 34,0 pCt. mehr als unser Apparat.

Der Hess'sche Apparat zeigt
um 0,01 = 0,2 pCt. weniger als unser Apparat.



Das lackfarbene Blut zeigt sich bei Verwendung

des Determann'schen Apparates	um	1,34	oder	22,6 pCt.,
„ Hess'schen „	„	0,93	„	20,6 „
unseres „	„	0,90	„	20,0 „

viscöser als das deckfarbene Blut.

Wir sehen also, dass der Apparat von Hess und unser Viscosimeter vorzüglich übereinstimmen, so zwar, dass die Bestimmungen bei deckfarbenem Blute um 0,88 pCt., bei lackfarbenem sogar nur um 0,2 pCt. von einander abweichen. Dagegen giebt der Apparat Determann's durchwegs — gleichgültig ob wir deck- oder lackfarbenes Blut verwenden — um 31,1—34,3 pCt. höhere Werthe, als die beiden erstgenannten Instrumente.

Beim Uebergange des Blutes in den lackfarbenen Zustand tritt eine Steigerung der Viscosität um ca. 20 pCt. ein, eine Steigerung, welche in allen Apparaten fast gleichmässig — 20 pCt. bezw. 22,6 pCt. — zum Ausdrucke kommt.

Wären nun durch die Anwesenheit der rothen Blutzellen im Blute bezw. durch deren Sedimentirung die höheren Viscositätswerthe bei Verwendung des Determann'schen Apparates zu erklären, dann wäre ein so gleichmässiges Steigen der Viscosität bei Ueberführung des Blutes in den lackfarbenen Zustand nicht wahrscheinlich, da wir in diesem Falle erwarten müssten, dass die durch das Freiwerden des Hämoglobins bedingte Steigerung der Viscosität bei Verwendung des Determann-schen Apparates, um jene Grösse vermindert würde, welche in der supponirten Sedimentirung der rothen Blutzellen gegeben ist. In Wirklichkeit ist aber die Steigerung der Viscosität beim Uebergange des Blutes in den lackfarbenen Zustand beim Determann'schen Apparate noch etwas grösser als bei den zwei anderen Instrumenten.

Spricht schon diese Ueberlegung gegen die von Hess geäusserte Annahme, so stützen auch die folgenden Untersuchungen die Annahme einer Sedimentirung der rothen Blutzellen in der Ampulle des Determann'schen Apparates nicht.

Fände nämlich eine Sedimentirung des Blutes in dem von Hess angegebenen Sinne statt, dann wäre anzunehmen, dass die verschiedenen aus der Capillare abfliessenden Flüssigkeitstheile verschieden zusammengesetzt sind. Wir haben nun, um diese Frage zu entscheiden, bei einem Determann'schen Apparate die untere Ampulle abgeschnitten und die eine Ampulle mit Capillaren in einem entsprechend kleinen Wassermantel eingeschlossen, so dass die Möglichkeit vorlag, die aus dem unteren Ende der Capillare austretenden Flüssigkeitsportionen gesondert aufzufangen. Im grossen Ganzen liefert nun eine Ampulle bei ihrer Entleerung durch die Capillare zwei Tropfen. Wir liessen also die ersten Blutstropfen dreier Bestimmungen (desselben Blutes) in ein Gefäss (I), die zweiten Tropfen in ein anderes Gefäss (II) fallen, sodass wir im Gefäss I die drei ersten, im Gefäss II die drei zweiten Tropfen vereinigt hatten, genügende Mengen, um nun mit jeder Portion für sich



die Ampulle zu füllen und die Auslaufszeit der ersten und die der zweiten Portionen separat zu bestimmen.

Wir hatten Anfangs das portionenweise Auslaufenlassen am unveränderten Determann'schen Apparate vorgenommen, und haben dabei keinerlei Differenzen der zweierlei Portionen befunden, wie Tabelle II zeigt.

Tabelle II.
Viscositätsbestimmung des Blutes mit Determann-Apparat.

No.	Gesammtblut	I. Portion	II. Portion
5.	5,15	5,08	5,02
6.	4,80	4,84	4,84
6 a.	5,07	5,04	5,07
7.	8,08	8,69	8,30
10.	4,60	4,60	4,60
aus Apparat B. 11.	5,70	5,70	5,70
aus Apparat A. 12.	7,50	7,40	7,20

Da man aber bei dieser Versuchsanordnung den Einwand erheben könnte, dass das Blut, ehe es aus der unteren Oeffnung ausfliesst, in der unteren Ampulle neuerdings durchgemischt wurde, haben wir jene von uns angegebene Aenderung getroffen und in drei daraufhin untersuchten Fällen, wie Tabelle III ergiebt, die gleichen Resultate erhalten.

Tabelle III.
Viscositätsbestimmung mit dem einampulligen Apparat C.

No.	Viscosität		
	des Gesammtblutes	der I. Portion	der II. Portion
10.	5,40	5,30	5,30
11.	5,77	5,60	5,60
12.	8,70	8,80	8,60

Gegen die Richtigkeit unserer Resultate könnte man vielleicht den Vorhalt machen, dass wir defibrinirtes und nicht durch Hirudinzusatz ungerinnbar gemachtes Blut verwendeten. Doch ist dieser Einwand schon aus dem Grunde nicht stichhaltig, weil ja auch bei unseren Versuchen jene Erscheinung (der erhöhten Viscosität im Determann'schen Apparate) vorhanden ist, zu deren Erklärung eben Hess an eine durch Verwendung von Hirudin herbeigeführte gesteigerte Sedimentirung der rothen Blutzellen dachte. Uebrigens hatten wir in zwei Fällen, um uns auch in dieser Hinsicht — des Einflusses des Hirudins — ein Urtheil gestatten zu können, des Hirudinzusatzes zur Behinderung der Gerinnung bedient und zwar im Falle 3, in welchem es sich um Menschenblut handelte und im Falle 11a. Die Resultate dieser Bestimmungen, welche Tabelle IV bringt, unterscheiden sich nicht von den Resultaten der



Tabelle III und zeigen, dass auch bei einem mit Hirudin versetzten Blute eine Sedimentirung in dem von Hess geäusserten Sinne nicht stattfindet.

Tabelle IV.

No.	Viscosität			Anmerkung
	des Gesammtblutes	der I. Portion	der II. Portion	
3.	5,45	5,4	5,4	
11 a.	6,73	6,54	6,90	Bestimmungen mit dem Apparate A.
11 a.	**7,00**	7,10	7,10	Bestimmungen mit dem Apparate C (einampullig).

Danach dürfen wir wohl den Schluss ziehen, dass die Ursache der höheren Viscositätswerthe bei Verwendung des Determann'schen Apparates nicht durch ein Sedimentiren der Erythrocyten in der Ampulle herbeigeführt wird, überhaupt nicht in der Anwesenheit der corpusculären Elemente gelegen sein kann.

Unter diesen Umständen gewinnt also die Möglichkeit erhöhte Bedeutung, dass vielleicht in den Apparaten gelegene physikalische Factoren für die differenten Bestimmungsresultate verantwortlich zu machen wären. Diesbezüglich fällt zunächst auf, dass der Druck, unter dem die Flüssigkeit im Determann'schen Apparate abläuft, sehr gering ist, gegenüber den in beiden anderen verwendeten Apparaten wirksamen Kräften. Dass aber hierin vielleicht die wesentliche Ursache der differenten Bestimmungsresultate gelegen sein dürfte und wahrscheinlich eine Fehlerquelle bei Verwendung des Determann'schen Apparates möchten wir schon an dieser Stelle hervorheben.

Zunächst sei darauf hingewiesen, dass beim Determann'schen Apparate ständig in der Capillare oberhalb der jeweils oberen Ampulle feinste Flüssigkeitstheilchen gegen die Ampulle herabfliessen, die von Zeit zu Zeit das Lumen der Capillare füllen, dann plötzlich platzen, in die Höhe zu steigen scheinen und zweifellos hemmende Einflüsse auf den Abfluss der Flüssigkeit aus der Ampulle durch die mittlere Capillare ausüben, Vorgänge, welche in ähnlicher Weise auch an der unteren äusseren Capillare zu beobachten sind und denen auch nach Ansicht des Herrn Prof. Dr. Lecher[1]) Bedeutung in der oben angegebenen Richtung zukommt.

Dann konnten wir im einampulligen Apparate feststellen, dass der Ablauf der Flüssigkeit in der Capillare immer langsamer wird, so dass die letzten Spuren oft Secunden brauchen, ehe sie bis zur unteren Merklinie der Ampulle abgesunken sind. Dies kann ja auch gar nicht Wunder nehmen, da der Druck, unter welchem die Flüssigkeit abfliesst, an und für sich sehr gering, immer mehr abnimmt, so dass bei den

1) Herrn Prof. Dr. Lecher danken wir an dieser Stelle herzlichst für das Interesse, welches er unserer Arbeit entgegenbrachte.



letzten Spuren der Flüssigkeit der das Abfliessen bewerkstelligende Druck eine ausserordentlich geringe Kraft darstellt, welcher gegenüber die bei verschiedenen Capillaren verschiedene Kraft der Capillarität gewiss ins Gewicht fällt.

Sind aber die eben entwickelten Einwände berechtigt, dann wird es auch erklärlich, warum bei Verwendung verschiedener Determann-scher Apparate die Resultate nicht genügend übereinstimmen.

Determann selbst hat, wie er uns auch brieflich mittheilte (siehe auch l. c. No. 6, S. 288) den Einfluss verschiedener Capillarweite geprüft und hat bei Verwendung verschiedener Capillaren für gleiche Flüssigkeiten gleiche Viscositätswerthe erhalten. Wir selbst erhielten in dieser Hinsicht andere Resultate. Es standen uns drei Determann-Apparate zur Verfügung; bei einem dieser drei Apparate haben wir, wie wir schon betonten, später die eine Ampulle entfernt und bezeichnen diesen einampulligen Apparat mit C, während wir die beiden anderen mit A und B benennen.

Der Apparat A . . . hatte für Wasser eine Durchflusszeit von 11 Secunden;
„ „ B . . . „ „ „ „ „ „ 9,5 „
„ „ C (einampullig) „ „ „ „ „ „ 13 „ .

Die Ausflusszeiten für Wasser und Blut änderten sich nicht — dies sei besonders für C betont — wenn wir statt des Ausfliessenlassens in die Luft — das untere Ende der Capillare in Wasser bezw. Blut eintauchten.

Bestimmten wir mit diesen verschiedenen Röhren die Viscosität irgend eines Blutes, so erhielten wir, wie dies Tabelle V lehrt, nicht ganz übereinstimmende Werthe.

Tabelle V.
Viscositätsbestimmungen mit drei verschiedenen Determann'schen Apparaten.

No.	Deckfarbiges Blut			Lackfarbiges Blut			Anmerkung
	A-Apparat	B-Apparat	C-Apparat	A-Apparat	B-Apparat	C-Apparat	
5.	5,15	4,28	—	5,83	5,77	—	
8.	7,58	6,90	—	6,60	6,09	—	
9.	5,45	5,30	5,00	5,60	5,30	5,30	Serum im Hess = 1,8. „ „ B = 1,8.
10.	5,00	4,60	5,40	6,03	5,80	6.50	Hess deckfarb. 3,9, lackfarb. 4,4. Münz.-Bl. „ 3,9, „ 4,1.
11.	5,70	5,16	5,77	—	—	—	Serum des deckfarb. Blutes roth gefärbt mit A = 2,8. Serum (11 a) des Hirudinblutes klar A = 2,0.
12.	—	7,50	8,70	—	—	—	
15.	9,63	—	6,6	—	--	—	Hess bei 23° C. = 5,2.

Bei Berücksichtigung der von uns früher erhobenen physikalischen Einflüsse werden uns die in dieser Tabelle zum Ausdrucke kommenden Thatsachen nicht überraschen.



Fassen wir die Resultate vorliegender Untersuchungen kurz zusammen, so lauten sie:

1. Lackfarben gemachtes defibrinirtes Rinderblut ist um ca. 20 pCt. viscöser als deckfarbenes.

2. Die mit dem Hess'schen Apparate gewonnenen Viscositätswerthe stimmen vorzüglich mit jenen überein, welche man bei Verwendung unseres Apparates erhält.

3. Dagegen weichen die mit dem Determann'schen Apparate gewonnenen Werthe wesentlich von jenen ab, welche man bei Benutzung der unter „2" genannten Instrumente bekommt und giebt der Apparat Determann's wesentlich höhere und zwar zu hohe Werthe.

XII.

Aus dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie und dem staatlichen serotherapeutischen Institute in Wien (Vorstand: Hofrath Prof. Dr. Rich. Paltauf).

Beitrag zur Kenntniss der Toluylendiaminvergiftung.

Von

Dr. **Georg Joannovics**, und Dr. **Ernst P. Pick**,

Priv.-Doc. und Assistent am Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie. Priv.-Doc. und Adjunkt am staatlichen serotherapeutischen Institut.

Die in jüngster Zeit veröffentlichten Untersuchungen von Faust und Tallqvist[1]) haben die Aufmerksamkeit auf einen ganz neuen Mechanismus für das Zustandekommen der durch Hämolyse bewirkten Bothryocephalusanämie gelenkt. Es gelang ihnen nämlich aus den Proglottiden dieser Parasiten Oelsäure, welche in den Bothryocephalusleibern esterartig an Cholesterin gebunden ist, zu isoliren; die Oelsäure wird im Darm des Wirthes abgespalten, gelangt ins Blut und löst hier die Erythrocyten auf. Wenn auch nach diesen sehr interessanten Untersuchungen von Faust und Tallqvist[1]) der Schluss nicht unbedingt zwingend erscheint, dass die von den Autoren beobachtete hämolytische Wirkung der aus den Bothryocephalusleibern isolirten Oelsäure auch in vivo die Anämie bedingt, so schien es uns doch nicht unmöglich, dass bei der Toluylendiaminvergiftung Verhältnisse obwalten könnten, welche ohne directe Betheiligung dieses Giftes die Bildung hämolytischer Substanzen auslösen.

Wie bekannt, beruht die zuerst von Schmiedeberg[2]) beobachtete Giftwirkung des Toluylendiamins, welche namentlich von Stadelmann[3]) eingehenden Untersuchungen unterzogen wurde, nach der übereinstimmenden Ansicht aller Autoren auf einer schweren Schädigung der Erythrocyten, die zu Hämoglobinämie, -urie und Icterus mit ihren Folgeerscheinungen führt. Auffallend und bis heute nicht geklärt ist

---

1) Faust und Tallqvist, Ueber die Ursachen der Bothryocephalusanämie. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 57. 1907. S. 367.

2) cit. nach Stadelmann.

3) Stadelmann, E., Der Icterus und seine verschiedenen Formen, nebst Beiträgen zur Physiologie und Pathologie der Gallensecretion. Stuttgart, 1891.



die Thatsache, dass dieses in vivo specifische Blutgift in vitro völlig wirkungslos sich erweist. Kunkel[1]) nimmt zwar an, dass aus dem Toluylendiamin im Thierkörper, vielleicht durch Oxydation, ein Umwandlungsproduct gebildet wird, welches die Zerstörung der rothen Blutkörperchen herbeiführt. In neuerer Zeit hat man jedoch eine Reihe von Erscheinungen kennen gelernt, welche darauf hinweisen, dass es keineswegs nothwendig ist, für eine in vivo eintretende, in vitro jedoch ausbleibende Schädigung der rothen Blutkörperchen das in den Körper eingeführte oder eingedrungene Gift an sich verantwortlich zu machen, dass vielmehr complicirtere Beziehungen bestehen können, welche auf indirectem Wege die Zerstörung der Erythrocyten verursachen.

Es erschien uns daher aussichtsreich, auf Grund derartiger Erfahrungen über hämolytisch wirkende Substanzen neuerdings der Frage des Zustandekommens der Blutzerstörung im lebenden Organismus bei der Toluylendiaminvergiftung nachzugehen. Dieser Gedanke erschien um so bestechender, als die Untersuchung pathologisch veränderter Organe auf ihre hämolytische Wirkung mit Ausnahme einiger Studien über Hämolysine von Carcinomgeweben noch vollständig aussteht, während über blutkörperchenauflösende Substanzen normaler Gewebe zahlreiche Erfahrungen vorliegen.

Aus diesem Grunde haben wir den Kreis unserer Untersuchungen weiter gezogen und auch andere experimentell erzeugte Zustände berücksichtigt. So vergifteten wir Hunde und Kaninchen mit Phosphor, ligirten bei Hunden den Ductus choledochus, um auf diese Weise Stauungsicterus zu erzeugen, studirten die hämolytische Wirkung der Organextracte bei der Phenylhydrazinvergiftung des Hundes und untersuchten ausserdem noch uns zur Verfügung stehendes menschliches Material von Phosphorvergiftung und acuter gelber Leberatrophie. In dieser Mittheilung wollen wir uns jedoch nur auf unsere Versuche, welche die Toluylendiaminvergiftung betreffen, beschränken.

I. Wirkung des Toluylendiamins in vitro.

Zunächst versuchten wir zu entscheiden, ob es gelingen könnte, durch Einwirkung von Toluylendiamin auf Organbrei eine Veränderung dieses Giftes in der Weise herbeizuführen, dass aus demselben ein in vitro wirkendes Blutgift resultirt. Denn Versuche hatten uns davon überzeugt, dass Toluylendiamin nicht nur in entsprechenden Verdünnungen, wie sie im Thierkörper in Betracht kommen, sondern auch in concentrirteren Lösungen keine Hämolyse in vitro herbeizuführen im Stande ist.

Zu diesem Behufe bedienten wir uns zuerst der Organe durch Entbluten getödteter normaler Thiere und stellten durch Zerreiben mit gewaschenem und geglühtem Quarzsand einen feinen Zellbrei her, der in wenig 0,85 proc. Kochsalzlösung zu einer dichten Suspension aufgeschwemmt wurde. Wir verwendeten zu diesen Versuchen Leber und Nieren vom Hunde. Diese Versuche gestalteten sich folgendermaassen:

1) Kunkel, Handbuch der Toxikologie. Jena, 1901. Bd. II. S. 620.



Je 50 ccm Organbrei (Leber und Niere) werden mit 2,0 g fein gepulvertem, reinem Meta-Toluylendiamin ($C_6H_3:CH_3:NH_2:NH_2 = 1:2:4$, Kahlbaum'sches Präparat) versetzt und durch 18 Stunden im Brutschrank unter Toluolzusatz belassen. In gleicher Weise werden auch je 50 ccm desselben Organbreies ohne Toluylendiaminzusatz unter Toluol im Brutschrank gehalten, ebenso auch eine 4proc. Lösung von Toluylendiamin in 0,85 proc. Kochsalzsolution. Nach dieser Zeit wurde der Zellbrei abfiltrirt, die klaren Filtrate noch 2 Stunden zur Entfernung des Toluols im Brutschrank gelassen und schliesslich die letzten Spuren Toluols durch Luftdurchblasen entfernt. Die so gewonnenen Flüssigkeiten wurden unter Verwendung gründlich gewaschener Hundeblutkörperchen normaler und toluylendiaminvergifteter Thiere auf ihre hämolytische Wirkung geprüft. Weder der Organbrei von Leber und Niere mit Toluylendiaminzusatz noch die Toluylendiaminlösung allein vermochten, in steigender Menge von 0,2—1,0 ccm in der 10fachen Verdünnung zu 0,2 ccm 5proc. Hundeblutkörperchenaufschwemmung zugesetzt, Hämolyse hervorzurufen.

Die gleichen Versuche mit rothen Blutkörperchen von einem entbluteten, auf der Höhe der Toluylendiaminvergiftung stehenden, schon icterischen Hunde, in analoger Weise durchgeführt, ergaben in Bezug auf die Hämolyse ebenfalls ein völlig negatives Resultat.

Es geht demnach aus den angeführten Versuchen hervor, dass das Toluylendiamin an sich in vitro nicht hämolytisch wirkt, dass ferner Toluylendiamin auch mit dem Zellbrei frischer Organe bei Bruttemperatur nicht zum Entstehen von Körpern führt, welche unter den gegebenen Verhältnissen eine Auflösung der normalen rothen Blutkörperchen bedingen. Endlich ergeben die Versuche, dass Toluylendiaminblut in dieser Versuchsanordnung keinen Unterschied gegenüber normalem Blute aufweist, so dass eine von mancher Seite supponirte Resistenzverminderung der Erythrocyten wenigstens auf diese Art sich nicht nachweisen lässt.

Wegen der wichtigen Function, welche der Milz im Verlaufe der Toluylendiaminvergiftung zukommt, wäre es naheliegend gewesen, gerade dieses Organ zu unseren hämolytischen Versuchen zu verwenden. Wir mussten jedoch davon abstehen, da in Uebereinstimmung mit den Angaben der meisten Autoren auch wir die Erfahrung machten, dass bereits Extracte normaler, frischer Milz in mehr minder ausgesprochener Weise hämolytisch wirken.

Wenn wir uns auch dessen wohl bewusst sind, dass die angeführten Versuche sich bei weitem von jenen Vorgängen, wie sie sich im lebenden Organismus abspielen, entfernen, so lehren sie immerhin, dass der Mechanismus, durch welchen der Erythrocytenzerfall bei der Toluylendiaminvergiftung in vivo herbeigeführt wird, ein complicirterer sein muss und nicht auf einfache Reductionen bezw. Oxydationen, wie sie durch Zellbrei zustandekommen, zurückgeführt werden kann.

Wir trachteten daher durch Untersuchung der Organe toluylendiaminvergifteter Thiere uns Aufschluss darüber zu verschaffen, ob durch die Wirkung des Giftes in vivo Veränderungen in den Organen hervor-

gerufen würden, durch welche eine Zerstörung der rothen Blutkörperchen auch in vitro herbeigeführt werden könnte.

II. Wirkung der Organe toluylendiaminvergifteter Thiere in vitro.

a) Wirkung von Kochsalzextracten.

Da bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung neben den klinischen Symptomen der Anämie und des Icterus bei Hunden, der Hämoglobinämie und -urie bei Katzen die schwersten Veränderungen neben dem spodogenen Milztumor die Leber betreffen, so begannen wir unsere Untersuchungen an diesem Organe.

Zu unserer ersten Orientirung vergifteten wir einen 9200 g schweren Hund acut mit 1,0 g Toluylendiamin per os. 5 Stunden nach der Darreichung des Giftes ging der Hund zu Grunde. Die lebenswarm entnommenen Leber und Nieren wurden in der Fleischhackmaschine und mit dem Wiegemesser fein zerhackt, der Organbrei mit der 3fachen Menge 0,85 proc. Kochsalzlösung gemischt, gründlich geschüttelt und nach dem Absetzen filtrirt. Mit dem klaren Filtrate wurde die hämolytische Wirkung auf Hunde-, Meerschweinchen-, Kaninchen-, Rinder- und Ziegenblut geprüft. Ueber die Resultate giebt die folgende Versuchstabelle Aufschluss:

Tabelle I.

Lfde. Zahl	Toluylendiamin-hundeleberbrei in Kochsalz 10fach verdünnt ccm	0,85 proc. Kochsalz-lösung ccm	5 proc. Aufschwemmung von Hunde-blutkörperchen ccm	Hämolyse nach 2stündigem Aufenthalte bei 36°
1.	1,0	—	0,2	complet
2.	0,8	0,2	0,2	desgl.
3.	0,6	0,4	0,2	desgl.
4.	0,4	0,6	0,2	desgl.
5.	0,2	0,8	0,2	nahezu complet
6.	0,08	0,92	0,2	Spur
7.	0,06	0,94	0,2	0
8.	0,04	0,96	0,2	0
9.	0,02	0,98	0,2	0
10.	—	1,0	0,2	0

Die gleichen Versuche mit 5proc. Aufschwemmung von Meerschweinchenblutkörperchen ergeben Hämolyse in den Röhrchen 1—5, ebenso mit Kaninchenblutkörperchen. Rinderblutkörperchen werden dagegen nur in den Röhrchen 1—3 vollständig aufgelöst, Röhrchen 4 zeigt incomplete und Röhrchen 5 eine Spur Hämolyse. Die Blutkörperchen der Ziege verhielten sich so, dass in Röhrchen 1 und 2 complete Hämolyse, in Röhrchen 3 nahezu complete, in Röhrchen 4 nur eine Spur und in Röhrchen 5 keine Hämolyse eintrat.

Beim Ueberblicken dieser Versuche ergiebt sich ohne weiteres, dass dem Kochsalzauszuge des frischen Organbreis eine auffallende hämolytische Wirkung zukommt und zwar nicht allein auf artfremde Blutkörperchen (Meerschweinchen, Kaninchen, Rind, Ziege), sondern auch auf arteigene;

die Wirkung auf arteigenes Blut scheint sogar deutlicher hervorzutreten als die auf artfremdes. Die Bedeutung dieser Versuche wird dadurch erhöht, dass nach den nahezu übereinstimmenden Erfahrungen der verschiedensten Autoren gerade die normale Leber keine oder nur ganz geringe hämolytische Wirkung aufweist. Berechnet man in unserem Versuche den Grad der Hämolyse, so ergiebt sich, dass unser Kochsalzextract noch in einer Verdünnung von 0,002 ccm im Stande war auf 0,2 ccm unserer 5 proc. Hundeblutaufschwemmung nach 2 stündigem Aufenthalte im Thermostaten hämolytisch zu wirken. Bemerkenswerth war, dass im Gegensatze zu der Leber die in gleicher Weise hergestellten Kochsalzauszüge der Niere auf alle früher erwähnten Blutkörperchenarten keine hämolytische Wirkung auszuüben vermochten.

Bei dem Umstande, dass sich bei der chronischen Toluylendiaminvergiftung, wie schon erwähnt, schwere pathologisch-anatomische Veränderungen der Leber finden, die sich in fettiger Degeneration, Nekrose des Parenchyms und Gallenstauung äussern, erschien es nicht ausgeschlossen, dass die beobachtete hämolytische Wirkung der Kochsalzextracte des acut zu Grunde gegangenen Thieres ein Ausdruck der durch die Giftwirkung des Toluylendiamins gesetzten pathologischen Organveränderungen sein könnte. Für diese Auffassung liesse sich als unterstützendes Moment anführen, dass die Niere desselben Thieres, welche der gleichen Behandlung unterworfen wurde, in ihren Kochsalzextracten keine hämolytische Wirkung ausübte.

Es war daher nöthig, Lebern von Hunden, die in Folge anderer Processe zu Grunde gegangen waren, der gleichen Bearbeitung zu unterziehen, um festzustellen, ob speciell die durch die Toluylendiaminvergiftung hervorgerufenen Läsionen der Leber die hämolytische Wirkung der Kochsalzextracte bedingen. Wir wählten zu diesem Zwecke die Leber eines an einer acuten Pneumonie des rechten Mittellappens seit 24 Stunden schwer kranken Hundes, welcher über 12 Stunden im Coma zugebracht hatte; ausserdem ligirten wir bei einem zweiten Hunde den Ductus choledochus und verwendeten 11 Tage nach der Unterbindung die Leber des deutlich icterischen Hundes zur Untersuchung. Wir hatten auf diese Weise als Vergleichsobjecte die Leber eines an einem acuten infectiösen Process verendeten Thieres, sowie eine icterische Leber eines nicht durch Toluylendiamin vergifteten Hundes. Diese beiden Organe wurden in ganz gleicher Weise, wie vorher beschrieben, mit Kochsalz extrahirt. Die hämolytische Wirkung der gewonnenen Extracte geben die folgenden Tabellen wieder:

Tabelle II.

Hundeleberbrei bei Pneumonie in Kochsalz 10fach verdünnt ccm	0,85 proc. Kochsalzlösung ccm	5 proc. Aufschwemmung von Hundeblutkörperchen ccm	Hämolyse nach 2stündigem Aufenthalte bei 36°
1,0	—	0,2	complet
0,8	0,2	0,2	desgl.
0,6	0,4	0,2	incomplet
0,4	0,6	0,2	Spur
0,2	0,8	0,2	0
—	1,0	0,2	0



Tabelle III.

Hundeleberbrei nach 11 tägiger Ligatur des Ductus choledochus in Kochsalz 10 fach verdünnt ccm	0,85 proc. Kochsalzlösung ccm	5 proc. Aufschwemmung von Hundeblutkörperchen ccm	Hämolyse nach 2 stündigem Aufenthalte bei 36°
1,0	—	0,2	partiell
0,8	0,2	0,2	partiell
0,6	0,4	0,2	partiell
0,4	0,6	0,2	partiell
0,2	0,8	0,2	0
—	1,0	0,2	0

Es ergiebt sich demnach, dass der Kochsalzextract der Pneumonieleber eine hämolytische Wirkung ausübt, die sich noch in Verdünnung von 0,01 ccm des Extractes auf 0,2 ccm 5 proc. Hundeblutaufschwemmung nach 2 stündigem Aufenthalte im Thermostaten ausdrückt. Sie entspricht einer 5 Mal schwächeren Wirkung des analogen Toluylendiaminleberextractes.

Etwa die gleiche Zahl ergiebt sich auch für die hämolytische Wirkung der Leber des Hundes mit Choledochusligatur nur mit dem Unterschiede, dass hier in keiner der Proben eine complete Hämolyse eingetreten war. Diese stärkere Wirkung der Leber des an acuter Pneumonie verendeten Hundes wird dadurch erklärt, dass die Leber in Folge des bestandenen infectiösen Processes eine fettige Degeneration mässigen Grades erfuhr, ein Umstand, der, wie unsere späteren Untersuchungen zeigen, für das Auftreten der hämolytischen Wirkung von Organextracten von Bedeutung ist. Umso mehr fällt es auf, dass die hämolytische Wirkung des Kochsalzextractes der untersuchten, nicht verfetteten Hundeleber nach Toluylendiaminvergiftung eine wesentlich überlegenere ist gegenüber den Kochsalzextracten von Lebern bei Pneumonie und Choledochusligatur. In dieser Auffassung wurden wir noch durch zahlreiche andere Versuche bestärkt, nach welchen zwar der normalen Leber auch eine geringe hämolytische Wirkung in vitro zukommt, die jedoch lange nicht an die beobachtete Hämolyse der Hundeleber bei Pneumonie und nach Ligatur des Ductus choledochus heranreicht und weit hinter der hämolytischen Wirkung von Toluylendiaminlebern zurücksteht.

Bieten auch die angeführten Thatsachen manchen Anhaltspunkt dafür, dass unter dem Einflusse der Toluylendiaminvergiftung sich in der Leber Stoffe nachweisen lassen, welche in vitro eine Erythrocyten lösende Wirkung ausüben, so können die auf diese Weise dargestellten Substanzen kaum ein klares Bild der in vivo sich abspielenden Vorgänge entrollen, zumal wir hervorheben müssen, dass das hämolytische Vermögen solcher Organkochsalzextracte grossen Schwankungen unterliegt. Denn aus zahlreichen Angaben wissen wir, dass gerade die hämolytische Wirkung mannigfach beeinflusst werden kann durch eine Reihe von chemischen und physikalischen Agentien, deren leichte Reactionsfähigkeit auf

rothe Blutkörperchen zum grössten Theile in dem chemisch-physikalischen Aufbau der rothen Blutkörperchen und der hierdurch bedingten Labilität gegeben ist. Wissen wir doch auf Grund der Untersuchungen von Pascucci[1]), dass etwa 30 pCt. der Leibessubstanz der Erythrocyten aus lipoiden Stoffen bestehen, an deren intacter chemisch-physikalischer Beschaffenheit im Wesentlichen die Existenz der rothen Blutkörperchen hängt. Es werden daher alle jene Substanzen, welche Beziehungen zu der Lipoid-Eiweisshülle der Erythrocyten besitzen, diese im Sinne einer Hämolyse oder ihrer Hemmung beeinflussen, je nachdem die Verhältnisse für den Austritt des Hämoglobins sich günstig oder ungünstig gestalten. Im Besonderen müssen wir uns noch vorstellen, dass bei jenen Processen, bei denen es zu einer Hemmung der Hämolyse kommt, keineswegs die rothen Blutkörperchen immer als unversehrt zu betrachten sind, sondern dass trotzdem eine ganz eingreifende Aenderung in den rothen Blutkörperchen Platz gegriffen haben kann, die sich nur nicht in dem Austritt des Hämoglobins aus irgend einem Grunde ausdrückt. Es bedarf unter solchen Verhältnissen dann nur des Hinzutretens eines bestimmten für normale Blutkörperchen unwirksamen Agens, um sofort die Hämolyse auszulösen, wie wir dies auch aus den bekannten Versuchen Ehrlich's über Complementwirkung ersehen. Diese Ueberlegungen gelten in viel höherem Maasse noch bei Verwendung von Körpergemengen, in denen organische und anorganische Salze, Eiweisskörper, Fette und ihre Derivate, verschiedene Basen in den mannigfaltigsten Lösungsverhältnissen sowohl eine gegenseitige Beeinflussung ausüben, als auch in eine mittelbare und unmittelbare Reaction mit den Erythrocyten treten können. Wir brauchen nur auf die zahlreichen Untersuchungen hinzuweisen, welche sich mit der Einwirkung der Salze und Säuren auf die Hämolyse (Morgenroth und Ehrlich, Markl, Ferrata, Sachs und Teruuchi, v. Eisler), der hemmenden und adsorbirenden Wirkung der Eiweisskörper, des Serums, der Fettsäuren, anorganischer und organischer Niederschläge (Landsteiner und seine Mitarbeiter: v. Eisler, Ehrlich, Raubitschek und Stanković, Noguchi, Liebermann, Korschun und Morgenroth) beschäftigen. Wir können daher aus den Versuchen mit Kochsalzextracten, in welchen die angeführten Substanzen, namentlich die hämolysehemmenden Eiweisskörper, reichlich enthalten sind, keinerlei sichere Schlüsse auf die Verhältnisse in vivo ziehen, sowie auch keinen sicheren Aufschluss erlangen über die quantitative Wirkung der erythrocytenbeeinflussenden Substanzen.

Wir mussten uns daher bemühen, die wirksamen Körper möglichst rein und befreit von störenden Beimengungen zu gewinnen, um mit ihnen die Wirkung auf rothe Blutkörperchen zu prüfen.

---

1) Pascucci, O., Die Zusammensetzung des Blutscheibenstromas und die Hämolyse. Hofmeister's Beitr. VI. 1905. S. 543.



b) Wirkung alkohol- und ätherlöslicher Substanzen der Organe und Darstellung des hämolytisch wirkenden Körpers.

Die Darstellung und Charakterisirung hämolytischer Agentien aus normalen Organen hat Noguchi[1]) in neuester Zeit zu geben versucht, nachdem bereits Korschun und Morgenroth[2]) sowie Levaditi[3]) die Ansicht ausgesprochen hatten, dass die hämolytische Wirkung von Organextracten thermostabilen Körpern zugehöre, welche zu Fetten und ihren Derivaten in Beziehung stehen[4]). Noguchi emulgirte die zerkleinerten Organe (Leber, Niere, Milz von Hund, Rind und Kaninchen) in physiologischer Kochsalzlösung und extrahirte diese Emulsionen eine Woche lang mit mehrfachem Volumen 95proc. Alkohols bei 45—50°. Der alkoholunslösliche Rückstand wurde mit Alkohol nochmals bei 70° ausgezogen, die alkoholischen Lösungen bei 40° abgedampft, und die getrocknete Masse behufs Entfernung von Fettsäuren, neutralen Fetten, Cholestearin und seiner Ester, sowie phosphorhaltiger Fette mit Aether extrahirt. Der nunmehr verbleibende, also ätherunlösliche, jedoch alkohollösliche Rückstand enthält nach Noguchi die wirksame hämolytische Substanz, die im Wesentlichen Oelsäureseifen sein sollen, welche der Autor aus ihren Bleiverbindungen darstellt. Diesen Untersuchungen muss insofern ein principielles Interesse zugesprochen werden, als Noguchi und unabhängig von ihm v. Liebermann[5]) bei seinen Untersuchungen über Serumhämolysine zum ersten Male den Versuch unternimmt, die bis dahin nicht näher charakterisirten hämolytischen Substanzen auf chemisch definirte Körper zurückzuführen. Trotzdem muss es unentschieden bleiben, ob die von Noguchi aus den Organen dargestellten Seifen der Oelsäure thatsächlich sich auch im lebenden Organismus vorgebildet finden und nicht Kunstproducte darstellen. Denn auf Grund unserer bisherigen chemischen Kenntnisse müssen wir annehmen, dass Seifen in den verschiedenen Organen wenn überhaupt so nur in äusserst spärlicher Menge vorkommen, durch welche kaum die beschriebenen hämolytischen Wirkungen erklärt werden können.

Beziehen sich die Untersuchungen Noguchi's auf normale Organe, so gewinnt für unsere Fragestellung die Arbeit von Faust und Tallqvist ein besonderes Interesse dadurch, dass diese beiden Forscher, wie Eingangs erwähnt, die Frage der Bothryocephalusanämie durch Erforschung der Hämolysine der Bothryocephalusleiber zu klären suchten; es gelang ihnen der Nachweis von stark hämolytisch wirkenden Cholestearin-Oel-

1) Noguchi, H., Ueber gewisse chemische Complementsubstanzen. Biochem. Zeitschr. 6. 1907. S. 327.

2) Korschun und Morgenroth, Ueber die hämolytischen Eigenschaften von Organextracten. Berliner klin. Wochenschr. 1907. No. 37.

3) Levaditi, C., Sur les hémolysines cellulaires. Ann. Past. 17. 1903. p. 87.

4) Hinsichtlich der älteren Literatur verweisen wir auf das Referat von Sachs: Hämolysine und Cytotoxine des Blutserums, in Kraus-Levaditi, Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung. II. Bd. S. 895.

5) v. Liebermann, L., Ueber Hämagglutination und Hämolyse. Biochem. Zeitschr. 4. 1907. S. 25.



säureestern in den Proglottiden der Parasiten. Nach der Ansicht der beiden Autoren soll diese Oelsäureverbindung im Darme des Wirthes gespalten werden, die freie Oelsäure sich mit Alkali verbinden und dann als Seife resorbirt werden. Auf diese Weise würde durch das ölsaure Natrium die blutkörperchenschädigende Wirkung im Blute zu Stande kommen, während das Cholestearin unverändert durch den Darm mit den Fäces ausgeschieden wird.

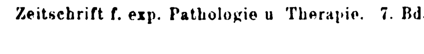
Die Methode, deren sich Faust und Tallqvist[1]) zur Gewinnung der Oelsäure aus den Proglottiden bedienten, bestand darin, dass die aus den getrockneten, zermahlenen Bandwürmern hergestellten Aetherauszüge durch Acetonfällung von den P-haltigen Lipoiden befreit und die gereinigten Aether-Acetonextracte nach dem Eindampfen in alkoholischer Lösung auf dem Wasserbade mit metallischem Natrium verseift wurden. Aus der alkalischen Lösung wurde mit Aether das Cholestearin, aus den angesäuerten Rückständen dagegen die Fettsäuren ausgeschüttelt; aus dem Fettsäuregemenge wurde die Oelsäure als Barytsalz dargestellt und als solches identificirt. Eine für uns interessante Ergänzung erfahren die Beobachtungen der beiden Forscher dadurch, dass sie auch aus Carcinomen Fettkörper von relativ schwacher hämolytischer Wirkung trotz relativ hoher Jodzahlen gewannen. Dagegen zeigten aus Pankreas und Magenschleimhaut gewonnene Fettkörper intensive hämolytische Wirkung bei einer Jodzahl, die zwischen 80,2 und 94,8 schwankte.

Wiesen auch die vorliegenden Untersuchungen von Faust und Tallqvist auf die Möglichkeit hin, dass durch fettartige Substanzen Anämien im Organismus erzeugt werden können, so war für unsere Versuche mit Toluylendiamin, dessen Giftmechanismus mit anderen anämischen Zuständen nicht ohne Weiteres in Parallele zu setzen ist, die Nothwendigkeit gegeben, die Isolirung der hämolytischen Substanz schrittweise vorzunehmen.

Wir verfuhren zunächst derart, dass wir aus den an sich schwach und inconstant wirkenden Kochsalzextracten einmal die eiweissartigen, dann die fettähnlichen Fractionen darstellten und auf ihre Wirkung prüften. Dabei legten wir den Hauptwerth darauf, die stets frischen Organe sofort der Verarbeitung zuzuführen, um die etwa durch längeres Liegen der Organe eintretenden autolytischen Vorgänge, die nach Levaditi[2]) und Friedemann[3]), sowie nach eigenen später anzuführenden Versuchen eine wichtige Rolle bei Entstehung hämolytisch wirkender Substanzen spielen, auszuschliessen.

Das nachfolgend angeführte Versuchsprotokoll gestattet eine Orientirung über die zunächst von uns eingeschlagene Methode.

Je 5 ccm concentrirten Kochsalzextractes vom frischen Leberbrei eines subacut mit Toluylendiamin vergifteten Hundes werden zur Darstellung von Globulin und Albumin mit Ammonsulfat gefällt und die erhaltenen Niederschläge in 0,85 proc.



1) l. c.

2) l. c.

3) Friedemann, U., Ueber die hämotoxischen Stoffe der Organe. Arch. f. Hyg. 49. 1909. S. 105.

Kochsalzlösung entsprechend dem Ausgangsvolumen aufgenommen. Weder die Globulin- noch die Albuminlösung erzeugen in 10facher Verdünnung bei gleicher Versuchsanordnung wie in Tabelle I irgend eine Hämolyse.

Andererseits werden 5 ccm vom gleichen Kochsalzextrakte desselben Leberbreis mit 15 ccm Methylalkohol gefällt, der reichlich sich ausscheidende Eiweissniederschlag abfiltrirt und die klare Flüssigkeit auf ihre hämolytische Wirkung geprüft. Wir wählten Methylalkohol zu diesem wie auch zu den folgenden Versuchen, weil er im Gegensatze zu Aethylalkohol fast keine oder eine nur ganz geringe hämolytische Wirkung ausübt und sich dadurch zum Nachweise hämolytischer Substanzen in ganz ausgezeichneter Weise eignet. So umgeht man das Eindampfen der äthylalkoholischen Lösungen und gewinnt den grossen Vortheil, die alkoholischen Rückstände der fettartigen Substanzen in Lösung prüfen zu können statt in Suspension, in welcher ihre hämolytische Wirkung beeinträchtigt wird, wie dies bei Benützung von Kochsalzlösung oder Bouillon der Fall ist; dagegen liefern Verdünnungen der methylalkoholischen Lösung mit 0,85 proc. Kochsalzlösung völlig homogene Emulsionen. Die Prüfung des so gewonnenen, aufs 10fache mit 0,85 proc. Kochsalzlösung verdünnten, klaren, deutlich gelb gefärbten Filtrates ergiebt das folgende Resultat:

Tabelle IV.

Methylalkoholextract aus Toluylendiaminleber-Kochsalzextract 10fach verdünnt ccm	0,85 proc. Kochsalzlösung ccm	5 proc. Aufschwemmung von Hundeblutkörperchen ccm	Hämolyse nach 2stündigem Aufenthalte bei 36°
1,0	—	0,2	complet
0,8	0,2	0,2	desgl.
0,6	0,4	0,2	desgl.
0,4	0,6	0,2	desgl.
0,2	0,8	0,2	incomplet
—	1,0	0,2	0

Der in 0,85 proc. Kochsalzlösung unlösliche Antheil des Leberbreies wurde mit Quarzsand fein verrieben und ein Theil davon mit dem 3fachen Volumen Methylalkohol gefällt. Auch dieses Filtrat wird, auf das 10fache mit 0,85 proc. Kochsalzlösung verdünnt, in nachfolgender Weise geprüft:

Tabelle V.

Methylalkoholextract des in Kochsalz unlöslichen Antheiles der Toluylendiaminleber 10fach verd. ccm	0,85 proc. Kochsalzlösung ccm	5 proc. Aufschwemmung von Hundeblutkörperchen ccm	Hämolyse nach 2stündigem Aufenthalte bei 36°
1,0	—	0,2	complet
0,8	0,2	0,2	desgl.
0,6	0,4	0,2	desgl.
0,4	0,6	0,2	desgl.
0,2	0,8	0,2	desgl.
0,1	0,9	0,2	partiell
0,08	0,92	0,2	0
0,06	0,94	0,2	0
0,04	0,96	0,2	0
0,02	0,98	0,2	0
—	1,0	0,2	0



Ueberblicken wir die Ergebnisse dieser Versuchsreihe, so ergiebt sich zunächst, dass die mit Ammonsulfat aussalzbaren Eiweisskörper nicht hämolytisch wirken, was um so weniger überraschend ist, als die bereits Eingangs angeführten Beobachtungen eher eine die Hämolyse hemmende Wirkung vermuthen lassen. Es liegt daher die Möglichkeit vor, dass durch die Eiweisskörper des Kochsalzextractes die blutkörperchenauflösende Wirkung anderer darin enthaltener Substanzen gehemmt oder völlig aufgehoben werden kann.

Diese Auffassung bestätigt auch der Ausfall eines Versuches, in welchem die Hemmung der hämolytischen Wirkung des Toluylendiamin-Leber-Kochsalzextractes durch die darin enthaltenen Eiweisskörper zur Anschauung gebracht werden kann. Ein solcher Extract erwies sich uns in einem Falle, in der schon wiederholt beschriebenen Weise mit Hundeblutkörperchen zusammengebracht, als völlig unwirksam. Wurden jedoch in demselben durch Zusatz von 95 proc. Aethylalkohol (50 ccm Extract + 150 ccm 95 proc. Aethylalkohol) die Eiweisskörper ausgefällt und abfiltrirt, so zeigte der eingedampfte Rückstand, in 16 ccm Methylalkohol aufgenommen, folgendes Verhalten:

Tabelle VI.

In Methylalkohol gelöster Rückstand des Filtrates nach Alkoholfällung des Toluylendiaminleber-Kochsalzauszuges 5 fach verdünnt ccm	0,85 proc. Kochsalzlösung ccm	5 proc. Aufschwemmung von Hundeblutkörperchen ccm	Hämolyse nach 2 stündigem Aufenthalte bei 36°
1,0	—	0,2	complet
0,8	0,2	0,2	desgl.
0,6	0,4	0,2	desgl.
0,4	0,6	0,2	desgl.
0,2	0,8	0,2	Spur
0,1	0,9	0,2	0
—	1,0	0,2	0

Erhellt schon aus diesen Versuchen die Thatsache, dass der Organextract nur so lange unwirksam auf rothe Blutkörperchen ist, als in ihm Eiweisskörper enthalten sind, so lässt sich auch die hemmende Wirkung dieser Eiweisskörper direct erweisen.

Tabelle VII.

100 fach verdünnte 1 proc. Emulsion des Natr. oleinic. ccm	0,85 proc. Kochsalzlösung ccm	5 proc. Aufschwemmung v. Hundeblutkörperchen ccm	Hämolyse ohne Eiweisskörper nach 2 stündigem Aufenthalte bei 36°	Hämolyse bei Eiweisskörperzusatz nach 2 stündigem Aufenthalte bei 36°
1,0	—	0,2	complet	partiell
0,8	0,2	0,2	desgl.	0
0,6	0,4	0,2	desgl.	0
0,4	0,6	0,2	desgl.	0
0,2	0,8	0,2	partiell	0
0,1	0,9	0,2	0	0



Zu diesem Behufe verwendeten wir als hämolytisches Agens eine 1 proc. Emulsion von ölsaurem Natrium und stellten parallele Proben mit und ohne Zusatz der durch Ammonsulfat ausgesalzenen Eiweisskörper auf. Es wurden zu diesem Zwecke 150 ccm des Toluylendiamin-Leber-Kochsalzextractes mit festem, fein gepulvertem Ammonsulfat ausgesalzt, der ausgeschiedene Eiweissniederschlag abfiltrirt, der Filterrückstand in 75 ccm 0,85 proc. Kochsalzlösung aufgenommen. Von dieser Eiweisslösung wurden 0,5 ccm mit 0,1 ccm der 1 proc. Emulsion von ölsaurem Natrium auf 10 ccm mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Nach 1 stündigem Einwirken der Eiweisslösung auf die Oelsäureemulsion wurden Proben aufgestellt. Als Controle diente eine 100 fache Verdünnung der 1 proc. Emulsion von ölsaurem Natrium.

Diese Versuche lassen einwandsfrei die hemmende Wirkung erkennen, welche die in Kochsalzextracten von Organen enthaltenen Eiweisskörper auf die Wirkung hämolytischer Agentien ausüben. Sie vermögen nicht nur die in den Kochsalzauszügen etwa enthaltenen hämolytischen Componenten ganz zu verdecken, sondern verhindern bei entsprechendem Zusatze auch die Wirkung sicher blutkörperchenlösender Substanzen, wie in unserem Falle der Versuch mit ölsaurem Natrium beweist.

Im Gegensatze hierzu zeigen die methylalkoholischen Auszüge sowohl des Kochsalzextractes als auch seiner Rückstände eine ausgesprochene hämolytische Wirkung, die bei der Verdünnung des Extractes von 1 : 60 auf 0,2 ccm einer 5 proc. Hundeblutkörperchensuspension ihre Grenze findet. Zugleich aber geht aus Tabelle V hervor, dass ein grosser, wenn nicht der allergrösste Theil der hämolytisch wirksamen Substanz aus den Rückständen der Kochsalzextracte in Alkohol übergeht.

Es war nunmehr unsere Aufgabe die methylalkoholischen Extracte einer weiteren Reinigung zu unterziehen. Zunächst zeigte sich, dass die methylalkoholischen Lösungen sowohl im Faust'schen Apparate bei 35°, als auch auf dem offenen Wasserbade bis zur Trockene eingedampft, nichts von ihrer hämolytischen Wirksamkeit einbüssten; es trat auch keine Aenderung des Grades der Hämolyse auf, wenn die methylalkoholischen Lösungen selbst zu wiederholten Malen auf dem Wasserbade eingedampft wurden. Schon aus diesen Versuchen geht hervor, dass die hämolytische Substanz hitzebeständig ist. Dies gilt natürlich nur für eiweissfreie Lösungen; erhitzt man dagegen bei Anwesenheit von coagulablen und alkoholfällbaren Eiweisskörpern, so erleidet man dadurch grosse Verluste, dass die ausfallenden Flocken einen grossen Theil der hämolytisch wirksamen Substanzen adsorbirt enthalten, eine Erfahrung, die in Uebereinstimmung mit einer ähnlichen Beobachtung von Korschun und Morgenroth[1]) steht.

Die weitere Trennung wurde mit Aether durchgeführt, nachdem uns Versuche lehrten, dass die hämolytische Substanz nahezu quantitativ in den Aetherextract der methylalkoholischen Trockenrückstände übergeht. Als Beispiel diene folgender Versuch:

Ein in der oben beschriebenen Weise gewonnener methylalkoholischer Extract eines frischen Leberbreies nach subcutaner Toluylendiaminvergiftung beim Hunde

1) l. c.



wird in der Menge von 50 ccm im Faust'schen Apparat bis zur Trockene eingedampft, der Trockenrückstand mit Aether digerirt und die ätherische Lösung eingedampft; sowohl der Trockenrückstand des mit Aether behandelten Methylalkoholextractes als auch jener der ätherischen Lösung werden neuerdings in Methylalkohol aufgenommen. Die Auswerthung dieser beiden auf gleiches Volumen gebrachten methylalkoholischen Lösungen ergab folgende Verhältnisse.

Tabelle VIII.

Menge der Methylalkohol-lösung ccm	0,85 proc. Kochsalz-lösung ccm	5 proc. Aufschwemmung v. Hundeblut-körperchen ccm	Hämolyse	
			d. äthergewaschenen Rückstandes	des Aetherextractes
			nach 2stündigem Aufenthalte bei 36° in Methylalkohollösung	
1,0	—	0,2	complet	complet nach wenigen Minuten
0,8	0,2	0,2	Spur	desgl.
0,6	0,4	0,2	desgl.	desgl.
0,4	0,6	0,2	0	desgl.
0,2	0,8	0,2	0	desgl.
0,1	0,9	0,2	0	desgl.
0,08	0,92	0,2	0	desgl.
0,06	0,94	0,2	0	desgl.
0,04	0,96	0,2	0	desgl.
0,02	0,98	0,2	0	desgl.
—	1,0	0,2	0	0

Es geht demnach hervor, dass durch Aetherextraction nahezu die gesammte hämolytisch wirkende Substanz aus den alkoholischen Lösungen zu gewinnen ist. Denn der Trockenrückstand des Aetherextractes in Methylalkohol gelöst, zeigt nahezu die gleiche hämolytische Wirkung wie die methylalkoholische Ausgangslösung, während der mit Aether gewaschene Rückstand der methylalkoholischen Ursprungslösung nahezu seine gesammte hämolytische Kraft eingebüsst hat. Die hämolytische Componente der Toluylendiaminleber des Hundes ist demnach coctostabil, alkohol- und ätherlöslich. Damit ist bereits für die Charakterisirung der wirksamen Substanz eine bestimmte Richtung gegeben. Auf Grund der beschriebenen Löslichkeitsbedingungen mussten wir die Vermuthung hegen, dass die hämolytische Substanz in die Gruppe der ätherlöslichen fettartigen Substanzen fällt, und wir trachteten nun durch Fractionirung mit Aceton eine weitere Reinigung durchzuführen.

Zu diesem Behufe wurde der ätherische Extract auf dem Wasserbade eingeengt und mit dem 6fachen Volumen Aceton gefällt. Der reichliche, flockige Niederschlag wurde nach dem Absetzen abfiltrirt, das aceton-ätherhaltige Filtrat zur Trockene eingedampft und der erhaltene syrupöse Rückstand in Methylalkohol aufgenommen.

Der durch Acetonfällung gewonnene flockige Niederschlag wurde nochmals in Aether gelöst und durch abermalige Fällung mit Aceton von den etwa anhaftenden acetonlöslichen Substanzen gereinigt. Der so resultirende Niederschlag wird zur Prüfung seiner hämolytischen Fähigkeit in der gleichen Menge Methylalkohol wie der äther-acetonlösliche Rück-



stand gelöst. Die Prüfung beider methylalkoholischen Lösungen zeigt die folgende Tabelle.

Tabelle IX.

Menge der Methylalkohol-lösung	0,85 proc. Kochsalz-lösung	5 proc. Aufschwemmung v. Hundeblut-körperchen	Hämolyse nach 2 stündigem Aufenthalte bei 36°	
			d. acetonunlöslichen Rückstandes	des acetonlöslichen Rückstandes
ccm	ccm	ccm	in Methylalkohol gelöst	
1,0	—	0,2	0	complet
0,8	0,2	0,2	0	desgl.
0,6	0,4	0,2	0	desgl.
0,4	0,6	0,2	0	desgl.
0,2	0,8	0,2	0	desgl.
0,1	0,9	0,2	0	desgl.
0,08	0,92	0,2	0	partiell
0,06	0,94	0,2	0	0
0,04	0,96	0,2	0	0
0,02	0,98	0,2	0	0
—	1,0	0,2	0	0

Die hämolytisch wirkende Substanz findet sich demnach bereits nach einmaliger Fällung mit Aceton zum allergrössten Theile im äther-acetonhaltigen Extracte vor, während die Acetonfällung in der gleichen Concentration sich als vollkommen unwirksam erweist und nur in concentrirteren Lösungen (10fach) eine geringfügige Hämolyse aufweist. Diese lässt sich durch wiederholte Reinigung (Fällung mit Aceton, Lösung in Aether) so gut wie vollständig in die Aether-Acetonlösung bringen, wodurch sich auch die geringfügigen Verluste an hämolytischer Fähigkeit des Aether-Acetonfiltrates ausgleichen lassen.

Auf diese Weise zeigte sich, dass die durch Aceton fällbaren Substanzen, welche hauptsächlich die sogenannten phosphorhaltigen Lipoide (lecithinartige Körper, Protagon) enthalten, an der Hämolyse in unserem Falle nicht betheiligt sind. Dieser Befund steht in Uebereinstimmung mit den Untersuchungsergebnissen von Faust und Tallqvist[1]), welche bei der Isolirung des hämolytischen Princips der Bothryocephalusleiber ebenfalls nur eine schwach wirksame, acetonfällbare Fraction fanden, während, wie in unseren Versuchen, die Aether-Acetonflüssigkeit die stark hämolytisch wirkende Fettsubstanz des Bandwurmes enthielt.

Die weitere Bearbeitung gestaltete sich in Anlehnung an Faust und Tallqvist folgendermaassen: Die gelbgefärbte Aether-Acetonlösung wird eingedampft, der Rückstand nochmals in Methylalkohol gelöst und diese Lösung zu einem Syrup eingeengt. Derselbe ist braun gefärbt und erstarrt beim Erkalten zu einem Krystallbrei, welcher bei Zimmertemperatur wiederholt abgepresst wird, wobei die dunkle Farbe, welche an der Mutterlauge haftet, sich aufhellt. Die so erhaltene krystallinische Masse wird aus verdünntem Alkohol wiederholt umkrystallisirt; es resultiren seidenglänzende, weisse Krystalldrusen, welche unter dem Mikroskope Rosetten aus feinen Nadeln darstellen. Die Krystalle werden bei 35° getrocknet und ergeben einen Schmelz-

1) l. c.



punkt von 61⁰. Sie stellen ein Gemenge von Palmitin- und Stearinsäure dar. Die im Filtrirpapier zurückgehaltene, braungefärbte Mutterlauge wurde in 150 ccm Methylalkohol aufgenommen und zur Prüfung ihres hämolytischen Vermögens verwendet. Zum gleichen Zwecke wurde das Krystallgemenge der Palmitin- und Stearinsäure in 70 ccm Methylalkohol aufgelöst. Die in der gewohnten Weise vorgenommene Prüfung (Tabelle X) ergiebt eine auffallend intensive Hämolyse der Mutterlauge gegenüber jener der krystallinischen Massen von Palmitin- und Stearinsäure. Wie uns entsprechende Versuche mit reinen Präparaten (Merck) dieser Säuren lehrten, zeigen 1 proc. Lösungen derselben ungefähr ähnliche hämolytische Wirkungen.

Tabelle X.

In Verdünnung	Hämolyse der Mutterlauge	Hämolyse des Krystallgemenges
1 : 12	complet	complet
1 : 15	desgl.	desgl.
1 : 20	desgl.	incomplet
1 : 30	desgl.	0
1 : 60	desgl.	0
1 : 100	desgl.	0
1 : 1000	desgl.	0
1 : 6000	desgl.	0
1 : 7500	incomplet	0
1 : 10 000	0	0

Zur weiteren Identificirung der in der Mutterlauge enthaltenen, intensiv hämolytisch wirkenden Substanz wurde ihre methylalkoholische Lösung eingedampft, der Rückstand in Wasser emulgirt, mit Soda bis zur stark alkalischen Reaction versetzt und auf dem Wasserbade eine Zeit lang digerirt. Die so erhaltene Flüssigkeit wurde mit Wasser noch stärker verdünnt und mit Aether ausgeschüttelt. Die wässerige Lösung wurde hierauf mit Schwefelsäure angesäuert, wobei eine milchige Trübung der Flüssigkeit durch ausgeschiedene Fettsäuren eintritt. Diese werden abfiltrirt, gründlich gewaschen, in Wasser suspendirt und mit basisch essigsaurem Blei auf dem Wasserbade kurz erwärmt, der erhaltene Niederschlag abfiltrirt, abgepresst und mit Aether extrahirt, die ätherische Lösung mit Salzsäure geschüttelt und mit Baryumchlorid gefällt. Es entsteht ein klebriger, leicht braun gefärbter Niederschlag, welcher abfiltrirt und wiederholt mit Alkohol ausgekocht wird. Aus der klaren alkoholischen Lösung scheiden sich beim Erkalten reichlich Krystallnadeln aus, die sich als ölsaurer Baryt erweisen.

Es zeigt sich somit, dass ein grosser Theil der intensiv hämolytisch wirkenden Mutterlauge aus Oelsäure besteht. Ob jedoch diese allein das hämolytisch wirksame Agens der alkoholischen Leberauszüge von toluylendiaminvergifteten Hunden darstellt, sollen die folgenden Untersuchungen lehren. Für die hämolytische Wirkung der Oelsäure in vivo ergeben sich aus diesen Versuchen keine Anhaltspunkte. Unsere oben angeführten Experimente (Tabelle VII, S. 195 und 196) lehren im Gegentheil, dass Organeiweiss in vitro der hämolytischen Componente der Oelsäure bezw. ihres Salzes direct entgegenwirkt.

Das reichliche Auftreten von Oelsäure und anderen höheren Fettsäuren (Palmitin- und Stearinsäure) in der Leber toluylendiaminvergifteter Thiere könnte in Zusammenhang gebracht werden mit den Veränderungen, welche sich unter dem Einflusse des Giftes in der Leber abspielen und



bei länger dauernder Vergiftung in fettiger Metamorphose und Nekrose des Leberparenchyms ihren Ausdruck finden. Wie uns scheint, ist eine solche Annahme ungezwungen, wenn man bedenkt, dass wir zu unseren Versuchen frisches, von postmortaler Autolyse freies Material benutzten, dass wir ferner dasselbe keiner eingreifenden Behandlung unterworfen haben, welche ein Auftreten freier Fettsäuren in anderer Weise erklären könnte. Der Befund von Oelsäure und den beiden anderen höheren Fettsäuren (Palmitin- und Stearinsäure) in Organextracten pathologisch veränderter Gewebe steht in erfreulicher Uebereinstimmung mit den schon wiederholt erwähnten Untersuchungsergebnissen von Faust und Tallqvist[1]).

III. Hämolytisch wirkende Agentien der Leber toluylendiamin-vergifteter Hunde.

A. Methodik.

Die quantitative Verarbeitung unseres experimentell geschaffenen Materiales gestaltete sich nunmehr folgendermaassen. Wir sahen aus den früher angeführten Gründen von der Herstellung von Kochsalz-extracten ab und verwendeten sofort alkoholische Extracte der Leber. Die lebenswarm entnommene Leber des durch Entbluten getödteten oder eben verendeten Hundes wurde in der Fleischhackmaschine faschirt, der Brei gewogen, mit der 3fachen Menge 95 proc. Aethylalkohols versetzt und $^1/_2$ Stunde unter Rückflusskühler auf dem Wasserbade gekocht. Die sich dabei gelb bis gelbgrün färbende alkoholische Lösung wurde von dem Organrückstand abfiltrirt und zur Trockene eingeengt. Der Organrückstand wurde im Faust'schen Apparat bei 35—40° getrocknet, in der Reibschale fein pulverisirt und das Organpulver im Soxhlet mit Aether durch 24—48 Stunden bis zur völligen Erschöpfung extrahirt. Der aus dem Alkoholextracte gewonnene Trockenrückstand wurde mit Aether in der Kälte völlig ausgezogen, wobei entweder ein pulveriger Rückstand oder ein schmieriger, schwarz gefärbter, ätherunlöslicher, alkohol- und wasserlöslicher Syrup in geringer Menge und ohne nennenswerthe hämolytische Eigenschaften zurückblieb, während die Hauptmasse des Trockenrückstandes regelmässig in den Aether überging. Dieser sowie der Soxhlet-Aetherextract wurden vereinigt, auf ein möglichst geringes Volumen gebracht und mit Aceton im Ueberschusse gefällt. Dabei entstand ein voluminöser, flockiger Niederschlag, von dem nach dem Absetzenlassen die Aether-Acetonlösung klar und bernsteingelb abfiltrirt wurde. Der nach Destillation des Aether-Acetongemenges verbliebene Rückstand stellt einen braunen Syrup dar, der in der Kälte zu einer salbenartigen Masse erstarrt und dem von phosphorhaltigen Lipoiden und Seifen freien Gesammtfette entspricht. Dieses wurde abgewogen und bei Zimmertemperatur mit Methylalkohol so lange digerirt, als sich dieser noch gelb färbte; hierbei zeigte sich, dass nur ein Theil in Methylalkohol

1) l. c.

überging, ein anderer blieb unter Aufhellung im Methylalkohol unlöslich. Wir haben auf diese Weise die ätherlöslichen Körper in zwei Fractionen zerlegt, von denen nur die methylalkohollösliche als hämolytisch wirksam sich erwies. Bei weiterer Untersuchung zeigte sich, dass der methylalkohollösliche Antheil den grössten Theil der Fettsäuren enthielt, während der in Methylalkohol unlösliche dieselben mehr oder weniger vermissen liess. Beide Fractionen erstarrten in der Kälte zu einer festen, pastösen Masse; sie wurden abgewogen und ein aliquoter Theil davon, wie auch von dem ursprünglichen aceton-ätherlöslichen Fettgemenge zur Bestimmung der Hübl'schen Jodzahl und der Säurezahl verwendet. Zur Auswerthung der hämolytischen Wirksamkeit des Organextractes wurde die in Methylalkohol lösliche Fraction benutzt. Zu diesem Zwecke wurde 1 ccm der methylalkoholischen Lösung in 0,85 proc. Kochsalzlösung zu einer feinen Emulsion aufgeschwemmt, der Grenzwerth der Hämolyse ermittelt und der dem Leber- bezw. Gesammtfettgewichte entsprechende Factor berechnet.

Bevor wir auf die Vergiftungsversuche mit Toluylendiamin eingehen, möchten wir des späteren Vergleiches wegen ein Experiment anführen, das zeigen soll, in welcher Weise die normale Hundeleber bei der eingeschlagenen Untersuchungstechnik sich verhält, und in wiefern dieselbe Leber, der Autolyse unterworfen, von der Norm abweicht.

B. Versuche mit normaler frischer und autolysirter Hundeleber.

Versuch I. Normale Hundeleber: Gewicht des frischen Leberbreies 184 g; derselbe wird in zwei gleiche Portionen à 92 g getheilt, davon die eine Hälfte sofort verarbeitet, die zweite nach 48 stündiger Autolyse in dem doppelten Volumen physiologischer Kochsalzlösung. Die gewonnenen Werthe sind in der folgenden Tabelle XI zusammengestellt.

Aus den gegebenen Zahlen ergiebt sich zunächst, dass auch aus der normalen Hundeleber nach der von uns geübten Methode hämolytisch wirkende Substanzen sich gewinnen lassen. Diese Hämolyse bewegt sich in ganz bescheidenen Grenzen. Von Interesse ist es für uns, dass die Menge des methylalkoholischen Auszuges eine recht geringe ist, wenn sie auch in Bezug auf das Gesammtfett nahezu einem Viertel desselben entspricht, während die restlichen drei Viertel sich in kaltem Methylalkohol unlöslich erweisen.

Vergleichen wir mit den für die normale Hundeleber gefundenen Werthen die Verhältnisse der gleichen, jedoch autolysirten Leber, so ergeben sich ganz bedeutende Unterschiede sowohl in Bezug auf die hämolytische Wirksamkeit der durch Aether-Acetonextraction gewonnenen Fette, als insbesondere in Bezug auf die Menge und die Säurezahl des methylalkohollöslichen Antheiles, den wir kurzweg als „Fettsäurefraction" bezeichnen wollen. Die hämolytische Wirkung steigt nahezu um das 40—50 fache an und die Menge der „Fettsäurefraction" gleichzeitig um das 4 fache, während die in Methylalkohol unlösliche Fraction, welche zum allergrössten Theile den Neutralfetten anzugehören scheint, völlig unverändert bleibt. Aus diesem parallel zu einander einhergehenden



Ta-

Organ	Gewicht der faschirten Leber g	Gewicht des getrockneten Rückstandes g	„Gesammtfett" Gewicht g	„Gesammtfett" in pCt. zu Leber	„Gesammtfett" Jodzahl	„Gesammtfett" Säurezahl	„Lipoide" g
Leber vom Hund, frisch . . .	92	—	1,33	1,42	75,51	15,49	4,41
Leber vom Hund, 48 Std. autolysirt	92	—	2,26	2,45	80,59	53,17	2,99

Anstiege der hämolytischen Wirkung und der Zunahme der Fettsäurefraction allein geht schon hervor, dass die Aenderungen des hämolytischen Vermögens hauptsächlich, wenn nicht ausschliesslich in dem Verhalten der methylalkohollöslichen Substanzen ihren Grund finden müssen. Dass freilich im speciellen Falle der Autolyse nicht allein ungesättigte höhere, jodbindende Fettsäuren in Betracht kommen können, geht schon aus dem Verhalten der Jodzahl hervor, welche im „Gesammtfett" nur um ein Unbedeutendes gestiegen ist und in der „Neutralfettfraction" sogar eine Abnahme zeigt; während auch die Jodzahl der „Fettsäurefraction" sich in mittleren Grenzen bewegt, ist dagegen die Säurezahl ganz exorbitant hoch angestiegen. Ein solches Verhalten der autolytischen Leber ist ja schon auf Grund der Untersuchungen von Magnus-Levy[1]) zu erwarten, welcher auch niedere Fettsäuren aus autolytischen Organen isoliren konnte, denen, wie bereits van de Velde[2]) und Fühner und Neubauer[3]) fanden, eine intensive hämolytische Wirkung zukommt. Sowohl mit den Erfahrungen dieser Autoren als auch mit unseren experimentellen Ergebnissen stehen die neuerdings von Friedemann[4]) bei der Autolyse von Pankreas, Leber und Niere gewonnenen äther-unlöslichen Hämolysine in Widerspruch.

Aus der Tabelle ergeben sich ausserdem Anhaltspunkte über das weitere Schicksal der Fette und fettähnlichen, lipoidartigen Substanzen. Es fällt zunächst auf, dass durch die Autolyse eine ganz bedeutende Abnahme (um 36,8 pCt.) der acetonfällbaren Lipoide erfolgt. Diese Abnahme bei der Autolyse ist insofern von Interesse, als Heffter[5]) bei der Untersuchung der Leber phosphorvergifteter Thiere ebenfalls eine Abnahme des Lecithins um nahezu die Hälfte constatiren konnte.

1) Magnus-Levy, A., Ueber die Säurebildung bei der Autolyse der Leber. Hofmeister's Beitr. 2. 1902. S. 261.

2) van de Velde, Ueber die Bestimmung der Giftigkeit chemischer Verbindungen durch die Bluthämolyse. Chemiker-Ztg. 29. No. 41 u. 74. 1905. — Ferner ibidem. 30. No. 27. 1906.

3) Fühner und Neubauer, Hämolyse durch Substanzen homologer Reihen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 56. 1907. S. 333.

4) l. c.

5) Heffter, A., Das Lecithin in der Leber und sein Verhalten bei der Phosphorvergiftung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 28. 1891. S. 97.

belle XI.

„Neutralfette"					„Fettsäuren"					Hämolyse		
Gewicht g	in pCt. zu Leber	in pCt. zu Gesammtfett	Jodzahl	Säurezahl	Gewicht g	in pCt. zu Leber	in pCt. zu Gesammtfett	Jodzahl	Säurezahl	absolut	zu Leber pro g	zu Fett pro g
1.00	1,08	75,15	102,16	—	0,323	0,35	24,28	—	—	1 302	14,1	978
1,04	1,13	46,01	88,33	7,845	1,219	1,32	53,93	62,22	166,53	59 945	645,0	26 524

Andererseits lässt sich aus unseren Untersuchungen ersehen, dass die Menge des Gesammtfettes (d. i. aceton-ätherlösliches „Gesammtfett" + Lipoide) nur relativ geringen Schwankungen unterliegt, indem aus der normalen Leber 5,74 g, aus der autolysirten Leber 5,25 g gewonnen werden konnten. Auch dieser Befund steht in Uebereinstimmung mit den Angaben, dass in autolytischen Organen die Menge des Fettes mehr weniger unverändert bleibt [Siegert[1]), Saxl[2])]. Ueberdies aber zeigt unser Versuch noch, dass die an sich nicht hämolytisch wirkenden Lipoide bei der Autolyse der Leber in stark hämolytisch wirkende Fettsäuren übergehen. Unsere darauf hinweisenden Zahlen (Säurezahl, Hämolyse) lassen eine andere Annahme, wie z. B. Lecithidbildung auf Kosten der Lipoide, nicht zu.

C. Versuche an toluylendiaminvergifteten Hunden.

Nachdem wir im Vorhergehenden über die Verhältnisse der normalen und der autolysirten Leber uns Aufklärung verschafft hatten, gingen wir daran, eine Reihe von Hunden mit Toluylendiamin per os zu vergiften. Dabei liessen wir uns von dem Gesichtspunkte leiten, möglichst verschiedene Vergiftungsstadien zu untersuchen, um in bequemer Weise den Einfluss der kurz oder lang dauernden Vergiftung auf die hämolytische Wirkung und die Verfettung der Leber studiren zu können. Insbesondere war es für uns von Interesse, mit grossen Dosen von Toluylendiamin den Tod der Thiere herbeizuführen, bevor noch Icterus und Verfettung der Leber aufgetreten war. Denn auf diese Weise liess sich feststellen, ob eine hämolytische Wirkung des Leberextractes schon in diesem Frühstadium der Vergiftung besteht, ohne dass charakteristische Verändederungen der Leber nachweisbar wären.

Versuch II. Lichtbrauner Spitz, 7900 g, erhält am 26. 4. 1,0 g Toluylendiamin per os. 12 Stunden später ist das Thier todt. Kein Icterus.

Histologisch findet sich Fett nur in wenigen Leberzellen in der nächsten Umgebung der Vena centralis; das übrige Leberparenchym ist völlig frei von Fett, nur die

1) Siegert, F., Das Verhalten des Fettes bei der Autolyse der Leber. Hofmeister's Beitr. 1. 1901. S. 114.

2) Saxl, P., Ueber die Beziehungen der Autolyse zur Zellverfettung. Hofmeister's Beitr. 10. 1907. S. 447.



interstitiellen Gallengänge zeigen einen leichten Grad der Verfettung ihrer Epithelien. Keine Gallenstauung.

Dauer der Vergiftung: 12 Stunden.

Verabreichte Menge von Toluylendiamin: 1,0 g.

Versuch III. Schwarzer Spitz, 9000 g, erhält am 3., 4. und 5. 5. je 0,4 g Toluylendiamin per os und stirbt am 6. 5. Icterus tritt bereits am 4. auf und ist am 5. 5. sehr deutlich.

Histologisch zeigt sich, dass die Vergiftung mehr oder weniger gleichmässig die ganze Leber betrifft. Unterschiede zwischen Centrum und Peripherie bestehen nur insofern, als die am äussersten Rande der Läppchen gelegenen Leberzellen weniger Fett enthalten. Gallenstauung im Sinne einer maximalen Füllung der in der Mitte der Acini gelegenen Wurzeln des Gallencapillarsystems fehlt; doch findet sich in den Acini ein gelbgrünes bis -braunes Pigment, welches in Zellen eingeschlossen intertrabeculär liegt. Meist sind es Kupffer'sche Sternzellen, welche es beherbergen, doch finden sich auch grosse mononucleäre Elemente intravasculär mit diesem Pigmente beladen. Entsprechend der Ausbreitung der Capsula Glissonii innerhalb der Leber findet sich Fett in den perivasculären Lymphspalten sowie im Epithel der Gallengänge, in beiden jedoch nur in geringer Menge.

Dauer der Vergiftung: 2 Tage.

Verabreichte Menge von Toluylendiamin: 1,2 g.

Versuch IV. Schwarzer Dackel, 6500 g, wird am 15., 17. und 18. 5. mit je 0,3 g Toluylendiamin per os vergiftet. Am 17. 5. deutlicher Icterus, am 18. nimmt die Gelbfärbung zu und ist am 19. sehr intensiv. Tod am 19. 5.

Histologisch zeigt sich eine relativ geringe Verfettung der Leber. Sie betrifft hauptsächlich eine mehr oder weniger ausgedehnte Zone der Centren der Läppchen, in welchen sich grössere Fetttropfen um den Kern der Leberzellen lagern, während gegen die Peripherie zu die Leberzellbalken wie mit feinsten Fetttröpfchen bestäubt aussehen.

Dauer der Vergiftung: 4 Tage.

Verabreichte Menge von Toluylendiamin: 0,9 g.

Versuch V. Grauer Rattlerbastard, 7200 g, erhält am 15., 17., 18. und 19. 5. je 0,4 g Toluylendiamin per os. Am 17. ist der Icterus deutlich, am 18. intensiv; Tod am 20. 5.

Histologisch findet sich in der Leber eine ziemlich gleichmässige Verfettung sämmtlicher Acini, doch lässt sich auch in diesem Falle feststellen, dass im Centrum der Läppchen reichlich grössere Fetttropfen auftreten, welche immer um den in der Mitte der Leberzellen gelegenen Kern sich gruppiren. Ausserdem lässt sich Fett auch im interstitiellen Gewebe nachweisen und liegt hier theils in den Epithelien der Gallengänge, in spärlicher Menge auch in den perivasculären, die grösseren Pfortaderäste begleitenden Lymphspalten.

Dauer der Vergiftung: 5 Tage.

Verabreichte Menge von Toluylendiamin: 1,6 g.

Versuch VI. Weisser Foxterrier, 12000 g, erhält am 19., 20., 21., 22. u. 23. 4. je 0,4 g Toluylendiamin per os; am 21. deutlicher, am 22. intensiver Icterus, am 23. schwere Prostration, am 24. 4. stirbt das Thier schwer icterisch.

Histologisch erscheint die ganze Leber wie mit feinsten Fetttröpfchen bestäubt, während grössere Fetttropfen in den Leberzellen nur central im Acinus vorkommen, wo auch die Gallenstauung am ausgesprochensten ist. Neben den stark erweiterten und maximal gefüllten Gallencapillaren sieht man jedoch auch Leberzellen, die durch Imbibition mit Gallenfarbstoff in ihren spärlichen Protoplasmaresten gelbgrün gefärbt erscheinen. Sie lassen sich zumeist im Kern nur schlecht, oft auch gar nicht färben und stellen, wie es sich namentlich bei der Färbung mit Hämatoxylin und Eosin



zeigt, kleinste Herde nekrotischen Parenchyms dar. Auch die interacinösen Gallengänge beherbergen im Protoplasma der Epithelien Fett, welches in den Lymphbahnen zwischen den Läppchen nahezu vollständig fehlt.

Dauer der Vergiftung: 5 Tage.

Verabreichte Menge von Toluylendiamin: 2,0 g.

Versuch VII. Weisser Spitz, 10500 g, bekommt am 22., 24., 25. und 27. 2., dann am 2., 3., 4., 5., 6., 8., 9., 10., 11., 12. und 14. 3. je 0,2 g Toluylendiamin per os. Der Icterus beginnt am 25. 2., wird am 2. 3. deutlicher, aber nicht sehr intensiv, nimmt am 6. 3. stark zu und ist am 12. 3. sehr intensiv. Gleichzeitig besteht starke Hinfälligkeit. Tod am 15. 3. Bei der Obduction findet sich ausgesprochener Icterus der äusseren Decken, der Schleimhäute und inneren Organe. Leber deutlich fettig gelb gefärbt.

Histologisch fallen ausgedehnte nekrotische Herde auf, die zumeist die centralen Antheile der Acini betreffen, jedoch auch vielfach bis nahe an die Peripherie der Läppchen heranreichen. Hier treten hypertrophische Leberzellen auf, die jedoch ebenso wie die nekrotischen Partien reichlich Fett enthalten. Während in diesen das Fett nicht mehr in Tropfen auftritt, sondern schollen- und krümelähnliche Massen darstellt, ist es in den hypertrophischen Leberzellen in Form grösserer und kleinerer Tropfen regelmässig um den Kern angeordnet.

Dauer der Vergiftung: 21 Tage.

Verabreichte Menge von Toluylendiamin: 3,0 g.

Die Leber der mit Toluylendiamin vergifteten Hunde (Versuch II—VII) wurde nach der angegebenen Methode verarbeitet, wobei die gewonnenen Fettfractionen abgewogen und durch Bestimmung der Jod- und Säurezahl charakterisirt werden sollten. Die „Fettsäurefraction“ wurde auf ihr hämolytisches Vermögen geprüft, nachdem sich gezeigt hatte, dass die Fraction der „Neutralfette“, als auch die durch Aceton fällbare „Lipoidfraction“ nicht nennenswerth hämolytisch wirkten. Der aus 1 ccm des methylalkoholischen Extractes gewonnene hämolytische Werth wurde auf den gesammten Extract bezogen (absolute Hämolyse) und stellt, durch das Lebergewicht bezw. das Gewicht des Gesammtfettes dividirt, den pro Gramm Leber und pro Gramm Fett berechneten Factor dar.

Der bequemeren Uebersicht wegen sind die Resultate der Analyse und unserer Bestimmungen in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt, in welcher die Dauer der Vergiftung in Tagen, der Grad des Icterus (0 = kein Icterus, I = mässiger Icterus, II = intensiver Icterus), sowie die Procentzahlen der einzelnen Fractionen, auf Leber- und Gesammtfett bezogen, sich finden. Endlich haben wir auch neben dem acetonlöslichen Fett die acetonunlöslichen Fettkörper, welche wir als „Lipoidfraction“ bezeichnen, gewogen in die Tabelle XII aufgenommen.

Ueberblicken wir diese Tabelle, in welcher die Versuche nach der Vergiftungsdauer geordnet sind und in Fälle von acuter, subacuter und chronischer Vergiftung zerfallen, so ergiebt sich zunächst der höchst auffallende Befund, dass die methylalkohollösliche Fraction des Leberextractes der acuten Vergiftung, welche nur einen halben Tag gedauert hat, schon einen derart hohen hämolytischen Werth zeigt, wie wir ihn in den subacut verlaufenden Fällen nicht wieder finden. Dieser gleiche Befund wiederholt sich in einem noch später anzuführenden

Ta-

Versuch	Dauer der Vergiftung Tage	Icterus	Lebergewicht feucht g	Lebergewicht trocken g	„Gesammtfett" Gewicht g	„Gesammtfett" in pCt. zu Leber	„Gesammtfett" Jodzahl	„Gesammtfett" Säurezahl	„Lipoide" Gewicht g
II.	1/2	0	140,0	—	2,57	1,83	67,34	25,57	3,04
III.	3	II.	224,0	—	12,64	5,64	70,48	12,12	6,26
IV.	4	II.	205,0	—	4,455	2,17	67,21	11,88	7,86
V.	5	II.	280,0	63,0	13,92	4,97	66,59	8,69	4,22
VI.	5	II.	373,0	—	27,185	7,29	72,19	8,91	10,19
VII.	21	II.	234,0	—	9,295	3,97	—	—	—

Versuche, wo mit der gleichen Giftmenge in derselben Zeit der Tod des Thieres eintrat. Nimmt jedoch die Vergiftung einen auf mehrere Tage (3—5) sich erstreckenden Verlauf, so schwindet der hohe hämolytische Werth des Organextractes und sinkt herab bis auf Werthe, die wir bei normalen Hunden beobachten konnten. Erst bei langdauernder, chronischer, über Wochen sich erstreckender Vergiftung finden sich wieder hämolytische Werthe von ganz ausserordentlicher Höhe. Wir müssen demnach annehmen, dass im unmittelbaren Anschlusse an die Verabreichung des Toluylendiamins sich hämolytische Gifte bilden, welche bei den ganz acut verlaufenden Vergiftungen aus dem Leberextract reichlich gewonnen werden können, während dieselben bei den subacut verlaufenden Formen nur in viel geringerer Menge anzutreffen sind. Dieser Umstand erklärt sich daraus, dass wir in der Lage sind bei der acut verlaufenden Vergiftung die hämolytischen Körper in der Leber zu einer Zeit anzutreffen, wo dieselben noch nicht von den Erythrocyten gebunden und daher auch nicht ihre blutzerstörende Wirkung mit ihren Folgen hatten ausüben können. Es gelingt daher aus der Leber des acut mit Toluylendiamin vergifteten Hundes Stoffe zu isoliren, welche, wie wir annehmen müssen, auch für die Hämolyse in vivo verantwortlich zu machen wären. Diese Körper finden sich in der Leber des normalen Hundes nur in Spuren, sie sind daselbst bei der subacuten Vergiftung zuweilen in geringer Menge nachweisbar, können jedoch auch vollständig fehlen. Denn hier sind die Hämolysine zumeist von den rothen Blutkörperchen gebunden, mitunter völlig verbraucht und führen nach Zerstörung der Erythrocyten zu Anämie und Icterus.

Dass bei der protrahirten, durch Wochen sich hinziehenden chronischen Vergiftung ganz andere Verhältnisse vorliegen müssen, soll später an der Hand der gefundenen Zahlen erörtert werden.

Die nächste Frage, welche sich nunmehr aufdrängt, ist die nach der Natur der vor allem im acuten Vergiftungsversuch wirksamen hämolytischen Substanz. Die in den früheren Kapiteln beschriebenen orientirenden Untersuchungen lenkten unser Augenmerk in erster Linie auf die Oelsäure. Für diesen Körper haben wir in der Eigenschaft der ungesättigten



belle XII.

„Neutralfette"					„Fettsäuren"					Hämolyse		
Gewicht g	in pCt. zu Leber	in pCt. zu Fett	Jodzahl	Säurezahl	Gewicht g	in pCt. zu Leber	in pCt. zu Fett	Jodzahl	Säurezahl	absolut	pro Gramm Leber	pro Gramm Fett
1,725	1,23	67,12	96,91	5,79	0,845	0,6	34,82	55,43	46,97	30 533	218	11 880
11,2	5,00	88,6	65,47	3,67	1,44	0,64	11,39	59,34	56,72	14 350	64	1 214
3,44	1,67	77,21	68,46	2,44	1,01	0,49	22,67	36,88	44,93	602	2,9	135
13,06	4,66	93,82	70,18	0,41	0,86	0,3	6,18	62,12	60.7	6 000	21,4	862
23.49	6.29	86,4	72,41	0,306	3,695	0,99	13,59	72,76	64,57	4 703	12,6	174
6,68	2,85	71,86	90,83	3,7	2,315	0,989	24.9	65,5	60,3	60 000	256	6 451

Fettsäuren Jod zu binden, demnach in der Hübl'schen Jodzahl, ein untrügliches Zeichen, und es wäre demnach von vornherein zu erwarten, dass dort, wo Oelsäure activ an der Hämolyse in grösserem Ausmaasse betheiligt ist, sich dieses Verhalten in der Erhöhung der Jodzahl ausdrücken, und umgekehrt dort, wo die Hämolyse zurücktritt, dies auch in einem Sinken der Jodzahl seinen Ausdruck finden müsste. Die stärkste hämolytische Wirkung wäre also bei alleiniger Wirksamkeit der Oelsäure dann zu erwarten, wenn bei hoher Jodzahl auch die absolute Menge der „Fettsäure-Fraction" eine erhebliche wäre. Werfen wir aber einen Blick auf unsere Tabelle, so finden wir, dass weder die ermittelten Jodzahlen noch die absoluten Mengen der hämolytisch wirkenden Fettsäurefraction in dem eben geschilderten Sinne parallel zur Hämolyse sich verhalten. In dem acuten Falle, in welchem die hämolytische Wirkung des Extractes ganz besonders ausgesprochen ist, finden wir, absolut genommen, eine relativ kleine Fettsäurefraction mit niedriger Jodzahl und einer noch niedrigeren Säurezahl, während bei subacutem Verlauf der Vergiftung, wie im Versuch VI, bei einer sehr reichlichen Menge von Fettsäuren und relativ hoher Jod- und Säurezahl das hämolytische Vermögen ein auffallend geringes ist. Diese Thatsache führt uns zu dem Schlusse, dass nicht die Oelsäure als hämolytisches Agens in Fällen acuter Vergiftung maassgebend in Betracht kommt, trotzdem Oelsäure, wie wir früher nachgewiesen haben, bei der subacuten Toluylendiaminvergiftung in der Fettsäurefraction der Leberextracte in nennenswerthen Mengen vorhanden ist.

Der hämolytische Körper, welchen wir bei der acuten Toluylendiaminvergiftung gewonnen haben, und der auf Grund der niederen Jodzahl und bei der relativ geringen Menge der Fettsäurefraction von der Oelsäure different sein muss, steht seinen Eigenschaften (Löslichkeit in Methylalkohol, Aceton, Aether) nach den Fettsäuren nahe. Ob derselbe nun den niederen Fettsäuren, welche ebenfalls stark hämolytisch wirken, zugehört oder ob auch noch irgend welche Zersetzungsproducte des Toluylendiamins selbst zum Zustandekommen der Hämolyse mithelfen, müssen unsere nächsten Versuche entscheiden.

Reicht also in dem Falle der acuten Toluylendiaminvergiftung die



Oelsäure allein zur Erklärung der intensiv hämolytischen Wirkung des Leberextractes nicht aus, so liegen die Verhältnisse bei der chronischen Vergiftung insofern anders, als wir hier neben relativ hohen Jod- und Säurezahlen auch die absolute Menge der Fettsäurefraction bedeutend erhöht finden. Schon bei der histologischen Untersuchung fällt auf, dass eine ausgedehnte Verfettung der Leber besteht, welche nicht nur die central im Acinus gelegenen, zum Theil bereits nekrotischen Antheile des Drüsenparenchyms betrifft, sondern auch die Peripherie der Läppchen in ihren hypertrophischen Elementen. Wir haben also hier zweifellos neben autolytischen Vorgängen, welche sich möglicher Weise in den nekrotisirenden centralen Antheilen der Leberläppchen abspielen mögen, hauptsächlich eine hochgradige Verfettung, welche das ganze Organ gleichmässig betrifft. Zum Unterschiede gegenüber der acuten Vergiftung sei noch besonders hervorgehoben, dass sich bei dieser histologisch Fett nur in minimaler Menge vorfindet.

In dieser Beziehung ist bemerkenswerth, dass Versuch IV, welcher durch den exceptionell niedrigen Hämolysenwerth seiner Fettsäurefraction sich auszeichnet, auch in Bezug auf die Jodzahl dieser Fraction den allerniedrigsten von uns bei Hunden beobachteten Werth aufweist, sodass eine Uebereinstimmung der Hämolyse mit dem Gehalte an ungesättigten Fettsäuren (Oelsäure) gefolgert werden muss. Inwiefern die gefundene Menge von Oelsäure ausreicht, um an der Blutzerstörung in entsprechendem Maasse sich zu betheiligen, müssen wir dahingestellt sein lassen, da ja sicher eine ganze Reihe von Agentien, wie schon früher erwähnt, die Oelsäurehämolyse zu hemmen und auch aufzuheben im Stande sind. Um nur aus unseren eigenen Versuchen einiges anzuführen, sei erwähnt, dass nicht nur Serum, sondern dass sogar Fette, die wir in der Fraction der Neutralfette isolirt hatten, ganz beträchtliche Hemmungen der Hämolyse herbeizuführen im Stande sind, die letztere unter Umständen vollständig zu verhindern vermögen.

Wir haben es demnach bei der chronischen Toluylendiaminvergiftung vornehmlich mit secundären Vorgängen zu thun, welche erst mittelbar durch das Toluylendiamin eingeleitet werden und in einer schweren Verfettung ihren Ausdruck finden. Hier möchten wir auf unsere histologischen Befunde hinweisen, nach welchen schon bei der subacuten Form der Vergiftung Fett sich in den Lymphbahnen der Leber nachweisen lässt. Im Einklange mit der mikroskopisch festgestellten Thatsache der Organverfettung steht auch die aus unseren Analysen hervorgehende Beobachtung, nach welcher bei subacuten und chronisch verlaufenden Vergiftungen die Jodzahl gegenüber der acuten Form ein deutliches Ansteigen erkennen lässt, was darauf hinweist, dass die Menge der ungesättigten Fettsäuren mit der Dauer der Vergiftung zunimmt. Diese Beobachtung deckt sich mit der Auffassung von Leathes[1]), dass die der Nahrung oder den Fettdepots entstammenden Fette auf ihrer Wanderung zu den Organen, insbesondere zur Leber, einer „Veränderung unterliegen, ver-

1) Leathes, Die Synthese des Fettes im Thierkörper. Ergebn. d. Physiolog. 8. 1909. S. 370.



mittelst welcher neue Doppelbindungen in den langen Ketten der Fettsäuren entstehen", welche diese Fette für die oxydative Zersetzung durch Sprengung der Doppelbindungen behufs vollständiger Verbrennung vorbereiten.

Scheint schon aus diesen Versuchen hervorzugehen, dass die Toluylendiaminvergiftung in ihrem frühesten Stadium mit der Bildung eines intensiv hämolytisch wirksamen Körpergemenges von geringem Jodbindungsvermögen einsetzt, welches wir in der Leber nachzuweisen in der Lage waren, und welches aller Wahrscheinlichkeit nach mit dem intravitalen Blutkörperchenzerfall zusammenhängt, so rückt in den folgenden Vergiftungsstadien das Bild der Verfettung mit reichlich nachweisbaren Mengen höherer, ungesättigter Fettsäuren in den Vordergrund.

D. Versuche mit Toluylendiamin an milzexstirpirten Hunden.

Bereits vor mehreren Jahren wurde von dem einen von uns[1]) die Toluylendiaminvergiftung an milzexstirpirten Hunden studirt und gezeigt, dass durch die Entfernung dieses Organs die Vergiftung in der Weise beeinflusst wird, dass die Thiere grössere Dosen von Toluylendiamin vertragen als normale, und dass der Icterus, wenn überhaupt, nur in mässigem Grade gegen Ende der protrahirt verlaufenden Vergiftung auftritt. Diese Thatsache lieferte uns eine bequeme Methode, mittelst welcher wir der Frage der Hämolysinbildung und der Organverfettung, eventuell auch ihren Beziehungen zu einander nähertreten zu können erhofften.

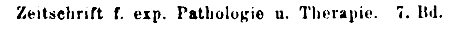
Um einen exacteren Vergleich mit normalen Hunden, denen Toluylendiamin dargereicht worden war, anstellen zu können, haben wir die Versuche derart eingeleitet, dass wir stets zwei gleichgewichtige Hunde gleichzeitig mit denselben Dosen von Toluylendiamin vergifteten und in den meisten Fällen nach der tödtlichen Vergiftung des einen, den anderen durch Entbluten tödteten. Da die Parallelhunde unter gleiche Ernährungsverhältnisse gesetzt waren, und die Milzexstirpation mindestens 1 Woche vor Einleitung der Vergiftung vorgenommen worden war, so hatten wir nach Thunlichkeit vergleichbare Verhältnisse geschaffen. Nur eine Fehlerquelle im Vergleiche war nicht immer ausschaltbar, nämlich der individuell schwankende Fettgehalt der Fettdepots und Organe. Wir suchten diese Fehlerquelle dadurch zu umgehen, dass wir eine grössere Anzahl von Hunden zu diesen Versuchen verwendeten, um so die individuellen Schwankungen möglichst auszugleichen.

Die Verarbeitung der Leber geschah in genau derselben Weise wie in den früheren Versuchen. Die bei milzexstirpirten Hunden gewonnenen Resultate finden sich in Tabelle XIII zusammengestellt.

Versuch XII (parallel zu Versuch II). Dunkelbrauner Dackel, 7700 g. Milzexstirpation am 20. 4. Wird am 26. 4. durch 1,0 g Toluylendiamin per os vergiftet. Nach 12 Stunden tritt der Tod ein. Kein Icterus.

Dauer der Vergiftung: 12 Stunden.

1) Joannovics, G., Recherches expérimentales sur la pathogénie de l'ictère. Mém. couron. publ. par l'acad. royal de méd. de Belgique. Bruxelles. 1903. — und Experimentelle Untersuchungen über Icterus. Zeitschr. f. Heilkunde. 1904. H. 1.





Ta-

Versuch	Dauer der Vergiftung Tage	Icterus	Lebergewicht feucht g	Lebergewicht trocken g	„Gesammtfett" Gewicht g	„Gesammtfett" in pCt. zu Leber	„Gesammtfett" Jodzahl	„Gesammtfett" Säurezahl	„Lipoide" Gewicht mg
XII.	$^1/_2$	0	240,0	—	2,725	1,13	64,23	36,02	8,19
XIII.	3	I.	172,0	—	5,25	3,05	60,91	11,27	5,385
XIV.	3	I.	170,0	—	4,00	2,37	62,47	19,62	—
XV.	6	I.	310,0	66,0	17,22	5,55	90,51	7,33	8,55
XVI.	21	0	247,0	—	2,61	1,05	—	—	—

Verabreichte Menge von Toluylendiamin: 1,0 g.

Histologisch erweist sich das Leberparenchym völlig fettfrei; nur in den Epithelien der interstitiellen Gallengänge findet sich Fett. Gallenstauung fehlt.

Versuch XIII (parallel zu Versuch III). Lichtbrauner Rattler, 9100 g. Milzexstirpation am 20. 4. Beginn der Vergiftung am 3. 5. Das Thier erhielt an 3 aufeinander folgenden Tagen je 0,4 g Toluylendiamin. Am 5. 5. findet sich ein leichter Icterus der Conjunctiven, der am 6. 5. etwas deutlicher wird. Als an diesem Tage das normale Parallelthier spontan zu Grunde geht, wird dieser Hund durch Verbluten getödtet.

Dauer der Vergiftung: 3 Tage.

Verabreichte Menge von Toluylendiamin: 1,2 g.

Histologisch zeigt sich eine Verfettung der Leber, die vom Centrum gegen die Peripherie der Acini merklich abklingt, so dass die am äussersten Rande der Läppchen gelegenen Leberzellen völlig frei von Fett sind. Rings um die Vena centralis sind vereinzelte Leberzellen nekrotisch, nehmen keine Kernfärbung an, während das Protoplasma intensiv von Gallenfarbstoff durchtränkt erscheint. In den Epithelien der interstitiellen Gallengänge findet sich Fett nur spärlich vor, dagegen reichlich in Form von Cylindern und rosenkranzartigen Ausgüssen in den perivasculären Lymphräumen des interlobulären Bindegewebes und der Randzonen der Leberläppchen.

Versuch XIV (parallel zu Versuch IV). Schwarzer Rattlerbastard, 6100 g. Milzexstirpation am 8. 5. Beginn der Vergiftung am 15. 5. mit 0,3 g Toluylendiamin per os, welche Dosis am 16. 5. zum zweiten Male verabreicht wird, worauf am 18. 5. der Tod erfolgt, bei welchem ein leichter Icterus besteht.

Dauer der Vergiftung: 3 Tage.

Verabreichte Menge von Toluylendiamin: 0,6 g.

Histologisch findet sich nur ein ganz mässiger Grad von Verfettung der Leber. Dieselbe betrifft nahezu ausschliesslich die Centren der Läppchen; in den intermediären und Randzonen enthalten nur vereinzelte Leberzellen ein oder das andere Fetttröpfchen. Im interstitiellen Gewebe trifft man Fett in Form von Kügelchen und Schollen in perivasculären Räumen, ferner in feinster Vertheilung wenig reichlich im Epithel der Gallengänge. Gallenstauung fehlt.

Versuch XV (parallel zu Versuch V). Grauer Rattlerbastard, 7100 g. Milzexstirpation am 8. 5. Das Thier erhält am 15., 17., 18., 19. und 20. 5. je 0,4 g Toluylendiamin per os. Schon am 17. 5. zeigen die Skleren einen deutlichen Stich ins Gelbliche, doch nimmt der Icterus im weiteren Verlaufe der Vergiftung nicht zu. Tod am 21. 5.

Dauer der Vergiftung: 6 Tage.

Verabreichte Menge von Toluylendiamin: 2,0 g.

belle XIII.

„Neutralfette"					„Fettsäuren"					Hämolyse		
Gewicht g	in pCt. zu Leber	in pCt. zu Fett	Jodzahl	Säurezahl	Gewicht g	in pCt. zu Leber	in pCt. zu Fett	Jodzahl	Säurezahl	absolut	pro Gramm Leber	pro Gramm Fett
1,727	0,71	63.37	51,25	4,31	0,998	0,41	36,62	61,2	79,03	34 421	143,0	12 631
4,61	2,68	87,8	65,86	3,17	0,64	0,37	12,19	49,78	61,44	2 984	17,3	568
2,89	1,7	72,25	99,18	5,71	1,11	0,65	27,75	44,8	—	4 202	24,7	1 050
13.7	4.41	79,66	70,07	5,64	3,52	1,13	20,44	49,59	72,65	5 000	16,1	290
1,63	0,65	62,45	47,0	12,73	0,98	0,39	37,54	43,36	—	1 260	5,1	482,7

Histologisch zeigt dieser Hund im allgemeinen eine grössere Anhäufung von Fett als die bisher besprochenen milzexstirpirten Thiere. Doch auch hier findet sich das Fett central im Acinus und verschont die Peripherie; die Fetttröpfchen sind in der Mitte der Läppchen so dicht gedrängt, dass zwischen ihnen nahezu gar kein Protoplasma erübrigt.

Versuch XVI (parallel zu Versuch VII). Schwarzweisser Spitz, 9500 g. Milzexstirpation am 2. 2. Die Vergiftung wird am 22. 2. mit 0,2 g Toluylendiamin begonnen und mit der gleichen Dosis am 24., 25., 27. 2., ferner 2., 3., 4., 5., 6., 8., 9., 10., 11., 12. und 14. 3. fortgesetzt. Am 25. 2. zeigen die Skleren eine ganz leichte gelbliche Verfärbung, dieselbe schwindet aber bis zum 2. 3. völlig, ohne wieder aufzutreten. Am 12. 3. ist der Hund zwar recht hinfällig, überlebt jedoch das Parallelthier und wird am 15. 3. durch Verbluten getödtet.

Dauer der Vergiftung: 21 Tage.

Verabreichte Menge von Toluylendiamin: 3,00 g.

Trotz der über 3 Wochen sich erstreckenden Dauer der Vergiftung finden sich histologisch im Gegensatze zu der gleichen Vergiftung beim nicht entmilzten Hunde nur ganz geringe Mengen von Fett in der Leber. Dieselben beschränken sich auf die am meisten central im Acinus gelegenen Leberzellen, während alle übrigen Antheile des Parenchyms fettfrei sind. Es fehlt die Gallenstauung, mit Pigment beladene Zellen entsprechen Kupffer'schen Sternzellen. Endlich fehlen auch die ausgedehnten Parenchymnekrosen, wie sie beim Parallelhund beobachtet werden konnten.

Versuchen wir nun in gleicher Weise, wie wir es früher bei Betrachtung der Experimente an nicht milzexstirpirten, toluylendiaminvergifteten Hunden gethan haben, aus den gewonnenen Zahlen uns ein Bild des Verlaufes der Vergiftung beim milzlosen Thiere zu entwerfen, so finden wir auch hier bei der acuten Vergiftung einen sehr hohen Hämolysenwerth der Leber, doch keine Verfettung in derselben. Auch die anderen gewonnenen Zahlen stimmen bis auf geringfügige, individuelle Differenzen ganz auffallend gut überein. Dieses gleiche Verhalten der acut in wenigen Stunden ablaufenden Vergiftung bei einem Hunde mit Milz und ohne Milz deutet darauf hin, dass die Milz weniger auf die initiale Giftwirkung des Toluylendiamins einen Einfluss nimmt, sondern vielmehr erst in den weiteren Stadien entsprechend der subacuten und chronischen Vergiftung eingreift.

Die Milzexstirpation vermag daher weder die acute Toluylendiaminvergiftung noch das sich dabei bildende Hämolysin zu beeinflussen.



Ueberblicken wir dagegen die Fälle subacuter und chronischer Vergiftung, so fällt zunächst die äusserst geringe hämolytische Fähigkeit der methylalkohollöslichen Fettsäurefraction auf. Die herabgeminderte Hämolyse im entmilzten Organismus drückt sich am klarsten aus, wenn wir die Durchschnittswerthe der hämolytischen Wirkung in den beiden Tabellen vergleichen. Dieselben betragen nach Ausschaltung der acuten Vergiftungen und des völlig aus der Reihe fallenden Versuches IV:

für die nicht entmilzten Hunde . . . **21263**
für die entmilzten Hunde . . . . . **3361**.

Diese Differenz hat für uns insofern ein Interesse, als daraus hervorgeht, dass die in vitro gefundene Hämolyse sich durch die Milzexstirpation in augenfälliger Weise beeinflussen lässt.

Mit der geringen hämolytischen Wirkung der methylalkoholischen Extracte der Fette geht auffallender Weise auch gleichzeitig eine Herabsetzung der Jodzahl einher. Während dieselbe im Mittel bei den vier gleichen, nicht milzexstirpirten Hunden, welche auch zur Aufstellung der Durchschnittswerthe für die Hämolyse gedient hatten, **64,93** beträgt, zeigen die milzlosen Hunde unter den gleichen Versuchsbedingungen (gleiche Dauer der Vergiftung, gleiches Gewicht, gleiche Giftdosis) im Mittel eine Jodzahl von nur **46,88**.

Der einzige klinische Unterschied, den wir an den Hunden der beiden Versuchsreihen hervorzuheben vermögen, ist der, dass, wie schon bekannt, die milzlosen Hunde keinen oder nur geringen Icterus zeigen. Dass dieser nicht Ursache der gefundenen Differenzen sein kann, geht schon aus dem oben erwähnten Versuche IV hervor, der einen Hund betrifft, welcher trotz intensiven Icterus eine auffallend niedere Jodzahl sowie auch minimale Hämolyse des Leberextractes darbietet.

Das Parallelgehen der relativ niederen Jodzahl und der geringen Hämolyse veranlasst uns zu der Annahme, dass die durch die Milzexstirpation verringerte Bildung höherer, ungesättigter, jodbindender Fettsäuren, welche bei der chronischen und subacuten Toluylendiaminvergiftung reichlich auftreten, die Ursache der Abschwächung der hämolytischen Wirkung dieser Organextracte darstellt.

Noch in anderer Hinsicht erscheinen uns die Ergebnisse unserer Versuche bemerkenswerth. Vergleicht man die histologischen Befunde der Leber von Hunden mit und ohne Milzexstirpation, so fällt auf, dass bei den ersteren die Verfettung einen relativ geringen Grad aufweist, während sie sich bei den letzteren in ganz ausgesprochenem Maasse findet. Trotzdem durch den histologischen Nachweis nur ein Theil des Fettes dargestellt werden kann, so war in diesem Falle der histologische Befund insofern werthvoll, als er auf einen durchgreifenden Unterschied uns aufmerksam machte, der sich auch bei der weiteren chemischen Untersuchung bestätigte. Beim Ueberblicken der beiden Uebersichtstabellen finden wir, dass die an subacuter und chronischer Vergiftung zu Grunde gegangenen, nicht entmilzten Thiere,



welche histologisch eine starke Verfettung der Leber aufweisen, zumeist recht beträchtliche Mengen äther-acetonlöslichen Fettes besitzen, während die milzlosen einen geringen Fettgehalt ihrer Leber, der sich auch histologisch in einer nur mässigen Verfettung im Centrum der Acini kundgiebt, erkennen lassen.

Es kommt demnach bei dieser subacuten und chronischen Vergiftung zu einer Fettanreicherung der Leber unter Bildung von methylalkohollöslichen, fettartigen Producten mit einem höheren Jodbindungsvermögen; bei milzlosen Hunden dagegen finden wir eine nur geringe Anhäufung von Fett, welches, in seiner methylalkohollöslichen Fraction wenig vermindert, sich wesentlich durch den geringen Gehalt an jodbindenden Substanzen von dem Fett des milztragenden Hundes unterscheidet. Diese Differenz beruht darauf, dass es im Verlaufe der Toluylendiaminvergiftung zur Bildung von ungesättigten Fettsäuren in der Leber kommt, deren Entstehung durch die Milzexstirpation hintangehalten werden kann.

Zusammenfassung.

1. Wenn wir uns somit über das Wesen und den Verlauf der Toluylendiaminvergiftung Rechenschaft zu geben versuchen, so müssen wir nach unseren Versuchsergebnissen strenge scheiden zwischen der acuten, innerhalb weniger Stunden zum Tode führenden Vergiftung und der sich über mehrere Tage und Wochen erstreckenden chronischen. Bei der ersteren gewinnen wir im Extracte der nicht verfetteten Leber ein intensiv wirkendes Hämolysin, welches durch Milzexstirpation nicht beeinflussbar ist und wahrscheinlich unter dem unmittelbaren Einflusse des Toluylendiamins gebildet wird. Dieses Hämolysin findet sich in den Fällen subacuter und chronischer Vergiftung nur in geringer Menge, da der grösste Theil desselben, bereits von den rothen Blutkörperchen gebunden, zu deren Zerstörung geführt hat. Dagegen entsteht parallel mit der bei der chronischen Vergiftung auftretenden Verfettung der Leber ein zweites, durch die Milzexstirpation beeinflussbares Hämolysin, welches mit jenen hämolytischen Substanzen identisch sein dürfte, welche bei fettiger Organmetamorphose, bezw. bei der Organautolyse entstehen und im Wesentlichen niederen und höheren Fettsäuren zuzurechnen sind. Auf Grund unserer Versuche drängt sich die Vorstellung auf, dass die Beeinflussung des Verlaufes der Toluylendiaminvergiftung durch die Milzexstirpation unter Anderem in der Weise erfolgt, dass das Auftreten der fettigen Metamorphose der Leber sowohl zeitlich als auch der Intensität nach behindert wird.

Ausserdem ergiebt sich aus unseren Untersuchungen:

2. Toluylendiamin wirkt weder an sich noch mit dem Zellbrei frischer Organe bei Bruttemperatur hämolytisch.

3. Die rothen Blutkörperchen toluylendiaminvergifteter Hunde weisen in vitro keine Resistenzverminderung gegenüber Organhämolysinen auf.



4. Aus der nicht verfetteten Leber acut durch Toluylendiamin vergifteter Hunde lässt sich ein Hämolysin gewinnen, welches in Aethyl- und Methylalkohol, in Aether und Aceton löslich ist und sich hitzebeständig erweist.

5. Die Organhämolyse, hervorgerufen durch autolytische Processe, wird bedingt durch das Auftreten von äther-acetonlöslichen Fettsäuren, die sich zum grössten Theile aus den nicht hämolytisch wirkenden Lipoiden bilden.

6. In der verfetteten Leber chronisch mit Toluylendiamin vergifteter Hunde lassen sich Palmitin-, Stearin- und Oelsäure nachweisen.

7. Die Oelsäurehämolyse kann sowohl durch Organeiweiss als auch durch Neutralfette gehemmt und aufgehoben werden.



XIII.

Aus der II. medicinischen Klinik der Königl. Charité zu Berlin.
(Director Geh. Med.-Rath Prof. Dr. Kraus.)

Experimenteller Beitrag zum Oxalsäurestoffwechsel.

Von

Dr. **Zdzislaus Tomaszewski** (Lemberg).

Die durch den menschlichen Urin ausgeschiedene Oxalsäure entstammt zum Theil der Nahrung, mit welcher sie entweder präformirt eingeführt wird, oder aus welcher sie durch chemische Umwandlung aus irgend welchen Körpern entsteht, zum Theil stellt sie ein Abbauproduct unseres Organismus vor. Man kann also, ebenso wie bei der Harnsäure, von einem alimentären (exogenen) und einem endogenen Antheil der Oxalsäureausscheidung sprechen.

Ueber den eigentlichen intermediären Oxalsäurestoffwechsel wissen wir leider noch recht wenig, obwohl gerade auf diesem Gebiete ausserordentlich viel gearbeitet worden ist. Das mag zum Theil daran liegen, dass bis jetzt die Methoden der Oxalsäurebestimmung recht wenig befriedigende waren, und auch die neueren, weiter unten zu besprechenden Methoden der Oxalsäurebestimmung sind so complicirt, dass nur bei genauestem und subtilstem Arbeiten sich gröbere Fehler vermeiden lassen.

Dass Oxalsäure endogen im Organismus entsteht, wurde durch die Untersuchungen von Mils (1), Lommel (2) und Lüthje (3) als sicher festgestellt. Mils wies nämlich nach, dass auch bei reiner Fleischkost Oxalsäure im Harne sich findet, und Lüthje konnte bei einem nur mit Milch genährten, ebenso wie auch beim hungernden Hunde noch am 11. Hungertage Oxalsäure im Urin mit Sicherheit nachweisen.

Ein ganz besonderes Interesse für den Oxalsäurestoffwechsel hat die Frage eingenommen, ob die Oxalsäure im Organismus ein Abbauproduct der Harnsäure ist oder sein kann.

Da in vitro die Harnsäure mit Salpetersäure oxydirt Oxalursäure (welche ihrerseits weiter in Harnstoff und Oxalsäure zerfällt) giebt, oder wie Salkowski (4) nachgewiesen, bei Oxydation mit Eisenchlorid direct zu Oxalsäure und Harnstoff oxydirt werden kann, konnte man leicht zu der Annahme kommen, dass auch im Organismus ein ähnlicher Vorgang stattfindet.

Von diesem Gedankengange ausgehend, haben ältere Autoren



(Wöhler, Frerichs im Jahre 1848) dem Organismus entweder reine Harnsäure oder deren Salze, sei es subcutan oder per os zugeführt und die Ausscheidung der Oxalsäure im Urin, allerdings nicht genau quantitativ beobachtet. Neuere Autoren haben, anstatt Harnsäure zuzuführen, Nucleinsubstanzen verfüttert in der Meinung, dass wenn Harnsäure zu Oxalsäure oxydirt wird, so muss aus den verfütterten Nucleinen eine Mehrausscheidung der Harnsäure, und daher auch der Oxalsäure stattfinden.

Die Angaben der Autoren hinsichtlich ihrer Resultate sind indessen so sehr von einander abweichend, dass wir heute die Entstehung der Oxalsäure aus Harnsäure keineswegs als ganz sicher bewiesen betrachten können.

So konnte Luzatto (5), welcher den Kaninchen und Hunden Harnsäure subcutan einspritzte oder per os einführte, keine deutliche Steigerung der Oxalsäurebildung feststellen; er hält es aber für möglich, dass sie im Organismus aus Harnsäure entsteht, aber weiter oxydirt wird und darum nicht zur Ausscheidung gelangt.

Stradomsky (6) konnte keinen Zusammenhang zwischen verfütterten Nucleoalbuminen (Thymus) und Oxalsäureausscheidung feststellen. Die Fütterungsversuche Lüthje's (3) dagegen machen das Bestehen dieses Zusammenhanges wahrscheinlich, obwohl keineswegs ganz sicher, und erst Lommel (2) konnte nach Verfütterung einer nucleoalbuminreichen Kost neben Steigerung der Harnsäureproduction auch die Oxalsäureproduction steigern, indem die Oxalsäureausscheidung hier bedeutend grösser war, als sonst bei gewöhnlicher Kost.

Auch Rosenquist (7) zeigte, dass nach Verfütterung von nucleinhaltigen Substanzen oder Nucleinen, wenn sicher die Resorption stattgefunden hat, gesteigerte Oxalsäureausscheidung zu Stande kommt.

Es hat auch nicht an Versuchen gefehlt, die Möglichkeit der Harnsäureoxydation zu Oxalsäure durch Organe direct nachzuweisen. Es gehören hierher die Versuche von Salkowski, Cippolina, Klemperer und Tritschler, auf welche ich indessen erst weiter unten eingehen will.

Eine weitere, für den Oxalsäurestoffwechsel ausserordentlich wichtige Frage ist nun die, ob die Oxalsäure ein Endproduct oder ein Zwischenproduct des Stoffwechsels ist, mit anderen Worten, ob der Organismus im Stande ist, die Oxalsäure weiter zu zerlegen, oder nicht. Auch diese Frage hat verschiedene Beantwortung gefunden, und es ist noch bis heute nicht mit Sicherheit bewiesen worden, ob intermediär der Organismus die Oxalsäure zerstört, bezw. ob bei intrastomachaler Einverleibung der Oxalsäure lediglich die Darmfäulniss eine Zerlegung der Oxalsäure bewirkt.

Man hat nämlich nachgewiesen, dass die in den Organismus per os eingeführte Oxalsäure nur zum kleinen Theile wieder ausgeschieden wird. So ergaben die Fütterungsversuche von Martou (10) einen Verlust von 63,7 pCt. der per os eingeführten Oxalsäure, die von Lommel (2) einen solchen von 76 pCt.; diese Versuche sind aber für die entscheidende Lösung der Frage über die Möglichkeit der Oxydation der Oxalsäure im menschlichen Organismus keineswegs ausreichend. Es hat nämlich Stradomsky (6), der diese Fütterungsversuche wiederholte und



einen Verlust von 63,7 pCt. der eingeführten Oxalsäure feststellte, durch seine speciell ad hoc angestellten Versuche in unzweifelhafter Weise nachgewiesen, dass die Oxalsäure durch Fäulnissvorgänge verändert werden kann. Wenn er nämlich zu einem faulenden Fleischaufgusse neutrales Oxalsalz zugegeben und sofort nach dem Umschütteln eine quantitative Bestimmung der Oxalsäure folgen liess, so ergab sich ein Verlust von 43,1 pCt. der zugegebenen Oxalsäure; wenn er den Fleischaufguss mit der zugegebenen Menge des Salzes im Brutschrank einer weiteren Fäulniss überliess, betrug der Verlust 56,3 pCt., in einem anderen Falle 63,3 pCt.

Es ist daher die Annahme durchaus berechtigt, dass auch im Organismus die Oxalsäure im Darmcanale durch Fäulniss zerstört werden kann.

Auch Klemperer und Tritschler (9) erklären das Verschwinden des grösseren ($^4/_5$) Theiles der in ihren Fütterungsversuchen per os eingeführten Oxalsäure damit, dass die in den Darm übergetretene, im Magen nicht resorbirte Oxalsäure durch Fermente und Bakterien des Darmes zerstört wird; der im Magen resorbirte Theil der Oxalsäure soll sofort in Lymphe und Blut als oxalsaurer Kalk den Nieren zugeführt und mit dem Urin ausgeschieden werden. Dieser resorbirte Antheil soll also vom Organismus nicht zerstört werden, was die Autoren auch damit beweisen wollen, dass beim Menschen — im Gegensatz zum Hunde — nach der subcutanen Einspritzung des Natriumoxalates keine Zerstörung stattfindet. Auch Autenrieth und Barth (11), welche dem Kaninchen Oxalsäure in ziemlich grossen Dosen per os verfütterten, weisen nach, dass die Ausscheidung der Oxalsäure im Urin darnach gar nicht ansteigt.

Einen weiteren experimentellen Beweis für die Möglichkeit der Oxydation der Oxalsäure im Organismus liefert Hildebrandt (12), welcher von der dem Kaninchen subcutan eingespritzten Oxalsäure (0,5) nur 10 pCt. zurückbekommen hat und den beträchtlichen Verlust von 90 pCt. auf die Oxydation der Oxalsäure bezieht.

Ganz davon abweichende Resultate ergaben die Versuche von Pohl (13) und die durch Lüthje einer strengen Kritik unterworfenen Versuche von Gaglio (14). Gaglio konnte nämlich beim Durchleiten des Blutes, dem er eine bestimmte Menge Oxalnatrium zugesetzt hatte, durch die ganz frische Schweinsniere, keine Oxydation der Säure nachweisen (der Verlust nach dem Durchblutungsversuche betrug 7,7 und 10,1 pCt. im zweiten Experimente). Pohl wiederum experimentirte an einem Hunde, welcher die Thiry-Vella'sche Fistel trug; er konnte nachweisen, dass die innerhalb 3 Tagen in eine isolirte Darmschlinge eingeführte Menge Oxalsäure quantitativ durch den Harn ausgeschieden wird, worauf er im Sinne Gaglio's die Oxalsäure als im Körper unzerstörbar erklärt. Wie aber Gaglio's Bestimmungen mit einer unzureichenden Methode ausgeführt wurden, so beruhen auch die merkwürdigen Resultate Pohl's, wie es Stradomsky zutreffend hervorhebt, nur auf einer mangelhaften Methodik; obwohl nämlich die Neubauer'sche Methode, deren sich Pohl bedient hat, mit 25 pCt. methodischen Verlusten arbeitet, hat Pohl immer die

gesammte eingeführte, manchmal sogar ein wenig grössere Menge der Oxalsäure wiedergefunden.

Somit steht noch offen die für das Verständniss des Oxalsäurestoffwechsels sehr wichtige Frage, ob die Oxalsäure ein unzerlegbares Endproduct der Stoffwechselvorgänge im Organismus bildet, oder ob sie noch einer weiteren Oxydation zu CO_2 und H_2O — abgesehen von der Zerstörung durch Fäulniss im Darmcanale — zugänglich ist.

Um dieser Frage auf dem experimentellen Wege näher zu treten und um nebenbei die Möglichkeit der Entstehung der Oxalsäure aus Harnsäure durch weitere Belege zu sichern, habe ich auf Veranlassung des Herrn Docenten Dr. Brugsch und unter seiner Leitung eine Reihe von Versuchen angestellt, die ich hier wiedergeben möchte. Es sollte die Frage gelöst werden, einmal ob bei der Urikolyse der Organe Oxalsäure entsteht, und ferner ob irgend welche thierischen Organe in Fermentversuchen ein Oxalsäurezerstörungsvermögen nachweisen lassen.

Ich benutzte für meine Versuche stets einen Brei, den ich mir von verschiedenen Organen herstellte, und nicht den Presssaft, in der Voraussetzung, dass der Organbrei, wie es von Wiener nachgewiesen worden ist, weit wirksamer als der nahezu zellenfreie Presssaft sein muss.

Das von Fett und Bindegewebe sauber befreite, fein zerhackte und dann mit Glasscherben zerriebene Organ wurde in chloroformhaltigem Leitungswasser aufgenommen, gut durchgerührt und durchgeschüttelt und unter Toluol 24 Stunden im Eisschrank stehen gelassen. Das zugegebene Chloroform sollte das Faulen dieses Aufgusses verhindern und hebt, in geringer Menge zugegeben, wie E. Salkowski (Virchow's Arch. Bd. 147) und Jacoby (Ebendas. Bd. 157. S. 235) nachgewiesen haben, die Wirkung eines Oxydationsfermentes nicht auf.

Nach 24 Stunden wurde der Organaufguss durch Mullgaze von gröberen Theilen abfiltrirt, das gewonnene ziemlich dickbreiige Filtrat in drei weithalsige Flaschen vertheilt und damit der eigentliche Digestionsversuch angestellt.

Die erste Flasche diente als Controle, ohne jedweden Zusatz; in die zweite wurde eine bestimmte Menge neutral reagirender Oxalsäurelösung oder Oxalsalzes, in die dritte eine bestimmte Harnsäurelösung zugegeben. (Die abgewogene Menge Harnsäure wurde in Wasser suspendirt, unter Erhitzen gerade so viel $^1/_{10}$ n-NaOH zugegeben, bis dieselbe eben gelöst war, und die abgekühlte Lösung in das Organextract gegossen.)

Nun wurden alle drei Flaschen in einem auf 37° C. erwärmten Wasserbade 6—8 Stunden lang digerirt und während der ganzen Zeit fortwährend ein starker Luftstrom durch die in den Flaschen sich befindenden Flüssigkeiten hindurchgeleitet.

Dann erfolgte in der üblichen Weise durch Hitzecoagulation bei essigsaurer Reaction die Enteiweissung (die Harnsäure war vorher durch KOH sicher in Lösung gebracht) und Verarbeitung des Filtrates; das Coagulum jeder einzelnen Portion wurde dann nochmals mit destillirtem Wasser ausgekocht, filtrirt und beide Filtrate zur weiteren Verarbeitung vereinigt.

Das Filtrat der III. Portion wurde in zwei Hälften getheilt und in



der ersten Hälfte die Harnsäure-, in der zweiten Oxalsäurebestimmung ausgeführt; im II. Filtrate und in der Controlprobe wurde Oxalsäure bestimmt.

Was die Methoden selbst anbelangt, so habe ich die Harnsäure unter Anwendung der Kupfermethode (nach Krüger-Schmidt), die Oxalsäure mit der Autenrieth-Barth'schen Methode, die die besten genauesten Resultate giebt, bestimmt. Das Gewicht des gefundenen Calciumoxyds wurde durch Multiplication mit 1,6075 auf wasserfreie Oxalsäure ausgerechnet.

Zusammenstellung der Versuche und deren Resultate.

I. Versuch.

Rinderniere, 400 g, wird in der oben beschriebenen Weise verarbeitet.

Extract I (200 ccm) als Controle
Extract II (200 ccm): zugegeben 0,3 Ammon. Oxalat (entspr. 0,2175 Oxalsäure) } gelöst
Extract III (200 ccm): zugegeben 0,6 Harnsäure } gelöst
} digerirt unter Luftdurchlass 8 Stunden.

Bestimmung:

Filtrat I: gefunden 0,0021 Oxals. (= auf 1 kg berechnet 0,0157 Oxals.)
Filtrat II: wiedergef. 0,139 daher verloren **0,07 = 35,9 pCt.**
Filtrat III: wiedergef. 0,21 Harns. = Verlust 0,39 = 65 pCt.
gefunden 0,04 Oxals.; nach Abzug der in 200 Filtrat vorhand.
0,0021 Oxals. bleibt für die
neugebildete **0,0019** Oxals.

Um die methodischen Fehlergrössen bei der Oxalsäurebestimmung zu übersehen, habe ich einen Controlversuch in der Weise angestellt, dass ich zu 200 ccm Extract dieselbe Menge Oxalsäure wie vorher zugegeben habe, sofort, ohne zu digeriren, enteiweisste und Oxalsäurebestimmung ausgeführt habe.

Die Bestimmung ergab:

zugegeben 0,2175 Oxals.
wiedergef. 0,1732

daher methodischer Verlust 0,0443 = 20,4 pCt.

II. Versuch.

Rindernieren, 480 g.

Extract I (250 ccm) als Controlprobe
Extract II (250 ccm): zugegeben 0,45 Oxals. in neutraler Lösung
Extract III (250 ccm): zugegeben 0,5 Harnsäure
} digerirt unter Toluol und Luftdurchlass 8 Stunden.

Bestimmung:

Filtrat I (Controle): 0,003 Oxals. (= 0,022 pro kg Subst.)
Filtrat II wiedergef. 0,27 g Oxals.

daher verloren 0,18 = 40 pCt.



Filtrat III wiedergefunden Harnsäure ?
gefunden Oxalsäure 0,0039; nach Abrechnung der in 250 ccm Extract vorhandenen Oxalsäure bleibt für die neugebildete
0,0009.

III. Versuch.

Milz. 600 g Milzpulpa (aus Pferdemilz).

Extract I (300 ccm) als Controle
Extract II (300 ccm): zugegeben 0,3 Natr. oxal. (entspr. 0,2013 Oxals.)
Extract III (300 ccm): zugegeben 0,6 Harnsäure
} digerirt 8 Stunden.

Bestimmung:

Filtrat I gefunden 0,0031 Oxals. (entspr. 0,015 pro kg Pulpa)
Filtrat II wiedergef. 0,1502 Oxals., daher **verloren 0,0502 = 24 pCt.**
Filtrat III a) wiedergef. 0,401 Harnsäure, daher
Verlust 0,199 = 33 pCt.
b) gefunden 0,0092 Oxals., nach Abziehen der in 300 Extract vorhand. 0,0031 Oxals. bleibt für die
neugebildete 0,0061.

Controlproben, um die methodischen Fehler zu übersehen.
200 g Pulpa.

a) 200 Extract + 0,6 Harnsäure, sofort Enteiweissung u. Ū-Bestimmung
wiedergef. 0,502 „
daher Verlust 0,098 = **16,3 pCt.**

b) 200 Extract + 0,3 Natr. oxalat (entspr. 0,2013 Oxals.); sofort enteiweisst und bestimmt: wiedergef. 0,1612
daher Verlust 0,0401 = **19,9 pCt.**

IV. Versuch.

Rindsleber, 500 g.

Extract I (250 g) als Controle
Extract II (250 g): zugegeben 0,3 Natr. oxalat (entspr. 0,2013 Oxals.)
Extract III (250 g): zugegeben 0,6 Harnsäure
} digerirt 9 Stunden.

Bestimmung:

Filtrat I (Control-): gefunden 0,0021 Oxalsäure (entspr. 0,0013 pro kg)
Filtrat II: wiedergefunden 0,1353 Oxalsäure, daher
Verlust 0,0066 = 32,8 pCt.
Filtrat III: wiedergefunden 0,403 Harnsäure
also verloren 0,197 = 32,8 pCt.
gefunden 0,0054 Oxals., also nach Abzug der präformirten 0,0021 Oxals. bleibt für die
neugebildete 0,0033 Oxals.



V. Versuch.

Rindsleber, 600 g.

Extract I (250 ccm) als Controle
Extract II (250 ccm) zugegeben 0,45 Oxals. in neutraler Lösung
Extract III (250 ccm): zugegeben 0,5 Harnsäure
} digerirt 6 Stunden.

Bestimmung:

Filtrat I: 0,0028 g Oxals. (= 0,014 pro kg)
Filtrat II: wiedergef. 0,321 Oxals., also
Verlust 0,129 = 28,2 pCt.

Filtrat III: 0,358 Harns. wiedergef., also verl. 0,15 = 30 pCt. Verlust gefunden 0,0047 Oxals.; nach Abziehen der in 250 Extract vorhand. 0,0028 Oxals. bleibt für die
neugebildete 0,0019 Oxals.

VI. Versuch.

a) 300 ccm Hammelblut: zugegeben 0,6 Harnsäure; sofort enteiweisst und wiedergefunden 0,52 Harnsäure; daher
Verlust 0,08 = **13,3 pCt.** (method. Verlust).

b) 300 ccm Hammelblut: zugegeben 0,6 Harnsäure und einige Cubikcentimeter Chloroform; nachher unter Toluol im Brutschrank 3 Tage lang bei 37° digerirt. 2mal täglich durchgeschüttelt. Nach 3 Tagen Enteiweissung und Bestimmung (in der einen Hälfte Harnsäure, in der anderen Hälfte Oxalsäure)

1. wiedergefunden: Harnsäure 0,503, daher
Verlust 0,097 = 16,1 pCt.
2. in dem sehr spärlichen Niederschlage der letzteren Fällung keine Oxalsäure nachweisbar.

Das Ergebniss der oben in den Protokollen zusammengestellten Versuche scheint ziemlich klar und deutlich zu sein.

Was zunächst die Bildung der Oxalsäure aus der Harnsäure anbelangt, so sehen wir, dass, wenn wir die im Organ selbst enthaltene und in jedem einzelnen Versuche in der Controlprobe (Extract I) bestimmte Menge der Säure in Rücksicht nehmen, nur die Milz eine bedeutende Bildung der Oxalsäure aufweist. Es bleibt nämlich in diesem Falle nach Subtraction der im 300 ccm Extract der Controlprobe vorhandenen 3,1 mg Oxalsäure, von den im Extract III gefundenen 9,2 mg, noch 6,1 mg für die neugebildete Oxalsäure übrig.

Weniger deutlich tritt diese Neubildung der Oxalsäure bei der Digestion des Leberbreies mit der Harnsäure zu Tage; der Unterschied zwischen der Controlprobe und dem eigentlichen Versuche beträgt hier nur 3,3 mg in einem, 1,9 mg im zweiten Falle. Es zeigt sich ausserdem in diesem Versuche ein gewisser Einfluss der Digestionsdauer, indem im IV., 9 Stunden dauernden Versuche die Bildung der Oxalsäure grösser erscheint, als im Versuche V, wo die Digestion nur 6 Stunden lang dauerte.



Es liegen bereits in der Literatur ähnliche Versuche von Cippolina (8) vor, welche die meinigen zu bestätigen scheinen; Cippolina zeigte, dass die Milz, allerdings vom Rinde, und vielleicht auch die Leber und Muskeln die Fähigkeit besitzen, aus einem Theile der Harnsäure Oxalsäure durch Oxydation zu bilden. Ich möchte auch an dieser Stelle an die Arbeit von Almagia (17) erinnern, der in vielen Versuchen, wo er eine alkalisch reagirende Harnsäurelösung mit Organbrei zusammenbrachte, deutliche Glyoxylreaction nachweisen konnte und daher die Frage aufstellt, ob nicht vielleicht der Abbau der Harnsäure durch Organe über Glyoxylsäure geht.

Es ist ferner aus meinen Versuchen ersichtlich, dass die Organe ausser der etwaigen Bildung der Oxalsäure aus Harnsäure auch die Fähigkeit besitzen, Oxalsäure zu zerstören. Wenn man nämlich die unvermeidlichen, bei der Verarbeitung von Organen ziemlich beträchtlichen methodischen Fehler berücksichtigt, die wahrscheinlich dadurch entstehen, dass bei der Enteiweissung durch Coagulation ein Theil der Oxalsäure, in das Coagulat eingeschlossen, verloren geht — so geht doch bei der Digestion mancher Organe ein Theil der Oxalsäure verloren, der weit über die methodischen Fehlergrössen hinausgeht. Und zwar scheint es, dass die Nieren die grösste Fähigkeit besitzen, Oxalsäure zu zerstören; die Grösse dieser Zerstörung berechne ich im Mittel aus zwei Versuchen (I und II) auf ca. 17,55 pCt. der zugegebenen Oxalsäure (nach Subtraction des ca. 20 pCt. betragenden methodischen Verlustes). Den Nieren folgt demnächst die Leber mit ca. 10 pCt. Zerstörung und schliesslich die Milz, bei der kaum eine zerstörende Wirkung zu constatiren ist.

Wie aus den Protokollen ersichtlich ist, weist die Milz den absolut höchsten Gehalt an präformirter Oxalsäure auf, wenn wir von dem hohen Gehalte der Nieren an dieser Säure, was wohl, wie schon bemerkt, auf zurückgebliebenes Harnsecret bezogen werden darf, absehen.

Es sei noch nebenbei bemerkt, dass die Fähigkeit Harnsäure zu den Angaben anderer Autoren (Schittenhelm, Wiener) übereinstimmt. zerstören den Nieren hauptsächlich zukommt (ca. 65 pCt.), was sonst mit

Ich möchte noch mit einigen Worten die Frage berühren, die die Ueberführung der Harnsäure in Oxalsäure durch das Blut betrifft. Es haben nämlich Klemperer und Tritschler den Nachweis gebracht, dass Harnsäure durch frisches menschliches Blut zerstört wird, und dass dabei Oxalsäure entsteht; sie haben ferner gezeigt, dass auch Oxalsäure durch das Blut zerstört werden kann.

Was zunächst die Fähigkeit Harnsäure zu zerstören anbelangt, so haben es bereits Brugsch und Schittenhelm (18) in ganz unzweifelhafter Weise nachgewiesen, dass das Blut keine urikolytischen Fähigkeiten besitzt und dass ihm der Harnsäure gegenüber nur die Rolle eines Transportmittels zukommt. Ich verfüge über einen Versuch, den ich mit dem frischen Hammelblute angestellt habe, welcher die Angaben von Brugsch und Schittenhelm vollständig bestätigt, des weiteren aber zeigt, dass von einer Oxalsäurebildung keine Rede sein kann. Was die Fähigkeit der Oxalsäurezerstörung betrifft, so will ich darauf in einer besonderen Mittheilung näher eingehen.

Ich bin mir wohl bewusst, dass die Schwierigkeiten für die Beurtheilung der Stoffwechselvorgänge an der Hand meiner und ähnlicher anderer Versuche ziemlich beträchtlich sind, da wir bei den Arbeiten mit Organen beträchtliche Verluste an Oxalsäure durch methodische Fehler mit in den Kauf nehmen müssen.

Meine Versuche scheinen mir jedoch auf die Möglichkeit hinzudeuten, dass ein Theil der Harnsäure in den Organen zu Oxalsäure oxydirt wird, und dass diese neu entstandene Oxalsäure mindestens zum Theil gleich weiter zerlegt wird.

Man könnte in meinen Versuchen z. B. die in den Nieren unbedeutende Bildung der Oxalsäure darauf beziehen und damit erklären, dass die Nieren eine ziemlich bedeutende Fähigkeit besitzen Oxalsäure zu zerstören, dass also die neugebildete Oxalsäure gleich weiter zerlegt wird, ohne dass man sie im Filtrate nachzuweisen im Stande ist. Man könnte auch damit die verhältnissmässig geringen Mengen der Oxalsäure, die man im Urin beim Menschen und bei den Thieren findet, erklären. Auch das Verschwinden des grösseren Theiles der per os eingeführten Oxalsäure in den oben angeführten Versuchen verschiedener Autoren, kann man wohl mit Recht darauf beziehen, dass nur ein Theil der fehlenden Oxalsäure im Darmcanale zerstört, ein anderer aber resorbirt und zum Theil im Organismus durch oxydativen Abbau zerlegt worden ist.

Ich bin weit davon entfernt, die Bildung der Oxalsäure ausschliesslich auf Harnsäure beziehen zu wollen, da es doch — wenn ich nur auf Paul Mayer's (19) Untersuchungen verweise — festgestellt worden ist, dass die Oxalsäure auch aus anderen Substanzen, z. B. Glukoronsäure auf oxydativem Wege entstehen kann. Die Harnsäure dürfte aber mit eine Ursprungsquelle für die Oxalsäure abgeben.

Literatur.

1) Mils, Virch. Arch. Bd. 99. S. 305.
2) Lommel, Ueber die Herkunft der Oxalsäure im Harn. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 63. S. 599.
3) Lüthje, Zur physiologischen Bedeutung der Oxalsäure. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 35. S. 270.
4) Salkowski, Pflüger's Archiv. Bd. 2. S. 358.
5) Luzatto, Zur Physiologie der Oxalsäure und Oxalursäure im Harn. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 37. S. 225.
6) Stradomsky, Die Bedingungen der Oxalsäure, Bildung im menschlichen Organismus. Virch. Arch. Bd. 163. S. 404.
7) Rosenquist, citirt nach Neuberg, Oxalurie in Noorden's Pathologie des Stoffwechsels. 1907. Bd. II. S. 990.
8) Cippolina, Ueber die Oxalsäure im Organismus. Berl. klin. Wochenschr. 1901. No. 20.
9) Klemperer und Tritschler, Untersuchungen über Herkunft und Löslichkeit der im Urin ausgeschiedenen Oxalsäure. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 44. S. 337.
10) Marfori, Ref. in Maly's Jahresberichten. Bd. XX. S. 70.



11) Audenrieth Barth, Ueber Vorkommen und Bestimmung der Oxalsäure im Harn. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 35. S. 326.
12) Hildebrandt, Ueber eine experimentelle Stoffwechselabnormität. Ebendas. Bd. 35. S. 141.
13) Pohl, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 37. S. 413.
14) Gaglio, Ebendas. Bd. 22. S. 233.
15) Salkowski, Virch. Arch. Bd. 147.
16) Jacoby, Ebendas. Bd. 157. S. 235.
17) Almagia, Zur Lehre vom Harnsäurestoffwechsel. Hofmeister's Beitr. zur chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 7. S. 459.
18) Brugsch und Schittenhelm, Beziehungen zwischen Blut und Harnsäure. Diese Zeitschr. Bd. IV. S. 446.
19) P. Mayer, Experimentelle Untersuchungen über Kohlenhydratsäuren. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 47.



XIV.

Aus dem Institut der allgem. Pathologie der Moskauer Universität.

Ueber die Wirkung des Tetrahydro-β-Naphthylamins auf die Körpertemperatur und den Blutkreislauf.

Von

Dr. **G. P. Sacharoff.**

(Hierzu Tafel I, II und III.)

Wie bekannt, wird die Erhöhung der Temperatur des Körpers gewöhnlich durch Gifte mikrobischen Ursprungs verursacht. Doch sind in der Pathologie ausser den mikrobischen auch noch verhältnissmässig viel seltener auftretende sogenannte „amikrobe Fieber“ bekannt, bei denen ein kurzer pyrogener Effect durch den Einfluss solcher Substanzen auf den Organismus hervorgerufen wird, welche mit den Mikroben nichts gemein haben, wie z. B. destillirtes Wasser, Hämoglobinlösungen, verschiedene Fermente und die Temperatur des Körpers durch Reizung der Wärmecentren entweder unmittelbar oder durch Zerstörung von Zellelementen (am häufigsten der geformten Elemente des Blutes) und Befreiung der mit dem lebenden Protoplasma der Zelle verbundenen febrigenen Substanz ändern.

Unter den Substanzen dieser letzteren Kategorie, d. h. solchen, die im Stande sind, ein „amikrobes Fieber“ hervorzurufen, bietet ein grosses Interesse das von Bamberger und Müller[1]) durch Hydratation des Naphthylamins dargestellte Tetrahydro-β-Naphthylamin, welches sowohl eine scharf ausgeprägte pyrogene Eigenschaft besitzt, als auch auf den Blutumlauf, die Athmung, die Pupillenweite u. s. w. eine Wirkung ausübt.

In den wenigen der Erforschung dieses Mittels gewidmeten Arbeiten wird hauptsächlich die Frage vom Mechanismus der Temperaturerhöhung des Körpers unter dem Einfluss des Tetrahydro-β-Naphthylamins behandelt; über dessen hämodynamische Bedeutung dagegen giebt es wenige und unvollständige Angaben. Ausserdem zeichnen sich die von den Autoren über diese und jene Seite der Frage mitgetheilten Thatsachen weder durch Genauigkeit noch durch Bestimmtheit aus. So ist Stern[2])

1) Citirt nach Stern, Virchow's Archiv. Bd. 115. S. 14.

2) l. c. S. 28.



geneigt, die von ihm beobachtete Erhöhung des Blutdrucks beim Hunde unter der Einwirkung des Tetrahydro-β-Naphthylamins durch Gefässspasmus zu erklären, meint aber dabei, dass von einer bedeutenden Verengung der Hautarterien wohl nicht die Rede sein könne, da, seinen Beobachtungen nach, die periphere Temperatur constant bleibt oder sogar etwas steigt; und Fawcett und H. White[1]) gelangen am Ende ihrer Arbeit zu dem Schluss, dass die von ihnen erhaltenen Resultate in Anbetracht der Versuchsbedingungen (Curarisiren, künstliche Athmung, Aethernarkose, Aufbinden des Thieres auf das Brett), die die Wärmeregulirung sehr beeinträchtigen, zur Lösung der Frage nicht genügen.

Da mich die Frage von dem Mechanismus der Temperaturerhöhung und den gleichzeitig statthabenden Veränderungen im Blutumlauf bei den amikrobischen Fiebern interessirte, so bediente ich mich des Tetrahydro-β-Naphthylamins als des bequemsten Mittels, eine Temperaturerhöhung hervorzurufen. Vorliegende Arbeit dürfte zugleich einige Lücken in der Lehre von der Wirkung des Tetrahydro-β-Naphthylamins auf den thierischen Organismus ausfüllen, sowie einige Ungereimtheiten und Widersprüche in den Angaben der Autoren, die auf diesem Gebiete gearbeitet haben, niederschlagen.

Meine Versuche lassen sich in zwei Kategorien reihen: die eine umfasst die Experimente, welche nur die Wirkung des β-T auf die Temperatur des Körpers zum Gegenstand hatten, die andere war der Erforschung des Einflusses desselben auf den Blutumlauf gewidmet, wobei zugleich auch die Temperaturschwankungen registrirt wurden.

Das von uns benutzte β-T war das Chlorhydrat der Base (β-T chlorhydricum) in Gestalt eines gelblich-weissen krystallinischen Pulvers, welches sich in Wasser beim Erwärmen auflöste. Für Hunde betrug die Dosis 0,01 pro Kilogramm, für Kaninchen von mittlerem Gewicht (1500—1700 g) 0,05—0,07. In einer Reihe von Versuchen wurde das Mittel subcutan, in der andern intravenös angewandt.

Vor allem musste festgestellt werden, wie die Temperatur sich unter dem Einfluss des β-T in den verschiedenen Körpertheilen verändert. Zu dem Zweck wurde ein Versuch an einem auf einem Brett gebundenen und leicht morphinisirten Hunde (0,1 Morph. hydrochlor.) eingeleitet, dessen Rumpf behufs Vermeidung einer starken Abkühlung in Watte gewickelt war. Das Messen der Temperatur geschah am Fusse[2]), im Rectum, in den Muskeln (das Thermometer wurde zwischen die Mm. adductores und flexores femoris gesteckt) und im äusseren Gehörgang[3]).

1) The Journal of Physiology. 1897. XXI. p. 435.

2) Das Thermometer wurde zwischen den Zehen eines Hinterfusses fixirt.

3) Die Muskeltemperatur bot insofern ein Interesse, als, wie allbekannt, die Muskeln die Hauptquelle der Wärmeproduction sind; was die Temperaturveränderung im äusseren Ohr anbetrifft, so hielten wir es für wichtig, möglichst viele Thatsachen über die Frage von Temperaturveränderungen in verschiedenen Körpertheilen zu sammeln, insbesondere im Hinblick auf Pembrey und Hale White's Angaben (Ergebn. d. Physiol. S. 356) über die Erweiterung der Hautgefässe in einigen Körpertheilen unter dem Einflusse des β-T.



Versuch I.

Hund 9½ kg schwer. Temperatur im Rectum vor dem Morphinisiren und Anbinden 38,9°; 0,09 β-T in die V. jugularis 1½ Stunde nach dem Morphium; Temperatur des Raumes 13° R.

Zeit	Temp. recti	Temp. des Fusses	Temp. der Muskeln	Temp. meati aud. ext.	Besondere Anmerkungen
Unmittelbar vor der Injection des β-T.	36,55	33,4	34,6	33,8	Schon 2 Min. nach der Injection d. β-T Erweiterung der Pupillen.
5 Minuten nach der Injection	36,15	31,6	34,75	33,8	
10 " " " "	36,15	30,1	34,6	34,1	
15 " " " "	36,3	28,2	34,45	34,2	
20 " " " "	36,4	27,4	34,45	34,4	
25 " " " "	36,5	26,2	34,35	?	
30 " " " "	36,6	25,7	34,3	?	
35 " " " "	36,7	24,4	34,3	34,8	
40 " " " "	36,8	23,7	34,3	35,5	
45 " " " "	36,85	23,0	34,4	35,7	
50 " " " "	36,9	22,5	34,45	36,0	
55 " " " "	37,0	21,9	34,6	36,2	
1 Stunde " " "	37,0	21,5	34,7	36,3	
1 Std. 5 Min. " " "	37,05	21,0	34,8	36,4	
1 " 10 " " " "	37,1	20,6	34,8	36,4	
1 " 15 " " " "	37,15	20,3	34,85	36,4	
1 " 20 " " " "	37,2	20,1	34,9	36,4	
1 " 25 " " " "	37,2	20,0	34,9	36,4	
1 " 35 " " " "	37,25	20,0	34,95	37,1	
1 " 40 " " " "	37,25	20,8 (!)	34,95	37,2	
1 " 45 " " " "	37,25	21,0	34,95	37,2	
1 " 50 " " " "	37,3	21,0	35,0	37,1	
1 " 55 " " " "	37,3	20,6	35,1	37,1	
2 Stunden " " "	37,3	20,6	35,1	37,1	
2 Std. 5 Min. " " "	37,3	20,3	35,1	37,1	

Folglich haben wir eine progredirende, sehr scharf ausgeprägte Erniedrigung der Hauttemperatur im Fusse [um 13,1°][1]); dagegen eine Erhöhung, wenn auch keine sehr bedeutende (0,75°), im Rectum im Vergleich mit dem der Injection des β-T vorangegangenen Moment (doch erreichte die Temperatur im Rectum sogar am Ende des Versuchs nicht die Höhe, die sie am Anfang desselben, noch vor dem Anbinden des Thieres gehabt hatte), eine unbedeutende Erhöhung (0,5°) der Muskeltemperatur gegen das Ende des Versuchs, dagegen eine starke Temperaturerhöhung im äusseren Ohr (3,3°).

Dieser letzte Umstand ist für uns in folgender Beziehung interessant: vergleicht man die Temperatur im Ohr und am Fusse zu Anfang des Versuchs, so gewahrt man nur einen geringen Unterschied (33,8°; 33,4°); folglich darf die Temperatur des äusseren Ohrs (richtiger des äusseren Theils der Wand des Meatus auditorius externus), wenn nicht

1) Die Temperaturschwankungen in entgegengesetzter Richtung in dem Fusse des Hundes gegen das Ende des Versuchs hingen wahrscheinlich davon ab, dass das Thier, welches lange Zeit ganz ruhig gelegen hatte, zuletzt anfing sich zu rühren.

für die äussere Temperatur im strengen Sinne des Wortes, so doch für eine ihrem Charakter nach nahekommende gehalten werden[1]). Indessen besitzen die Temperaturschwankungen unter dem Einflusse des β-T in beiden Fällen einen entgegengesetzten Charakter: am Fusse sinkt die Temperatur, während sie im Ohr steigt und zwar ziemlich bedeutend. Auf die wahrscheinliche Ursache dieses Gegensatzes wird weiter unten hingewiesen werden; hier möchte ich die Aufmerksamkeit nur auf den Widerspruch zwischen unseren Resultaten und den von Stern in Bezug auf die Schwankungen der Hauttemperatur unter dem Einfluss des β-T erhaltenen Thatsachen lenken. Stern's Beobachtungen nach wird dieselbe durch β-T nicht verändert oder steigt eher ein wenig, während in unserem Versuch, wie gesagt, am Fusse progredirendes, bedeutendes Fallen der Temperatur bemerkt wurde. Dieses Fallen bestätigt sich, wie wir etwas weiter unten sehen werden, vollkommen auch durch Beobachtungen über die unter dem Einflusse des β-T eintretenden Veränderungen in den Gefässen. Ein nicht minder grosses Interesse hat für uns auch die Temperatur der Muskeln; die unbedeutende Temperaturerhöhung der Muskeln scheint wider die Erregung der Wärmecentren durch das β-T zu sprechen, während Stern[2]) auf Grund seiner calorimetrischen Berechnungen eine Verstärkung der Wärmeproduction unter der Einwirkung dieser Substanz anerkennt. Um diese Frage aufzuklären, leitete ich Versuche unter Abtrennung der Wärmecentren von dem Rumpfe ein, wobei zum Zwecke einer gleichzeitigen Bestimmung sowohl des Antheils, den die von den Wärmecentren zu den Muskeln gehenden Impulse an dem pyrogenen Effect des β-T haben, sowie auch der Bedeutung, welche die rein vasomotorischen Störungen in dem gegebenen Falle haben, nicht das Cervicalmark, sondern das Gehirn unmittelbar hinter dem Nucleus caudatus (Aronsohn's Wärmecentrum) durchschnitten wurde.

Versuch II.

Einem Kaninchen, Gewicht 1350 g, wurde der Schädel in der Parietalgegend an beiden Seiten trepanirt, die Knochenwunde mittelst der Knochenzange erweitert und die Parietalfläche beider Gehirnhälften blossgelegt. Sodann wurde das ganze Gehirn durch einen Frontalschnitt unmittelbar hinter der Gegend des Nucleus caudatus bis unten durchgeschnitten und in die Gehirnwunde eine dünne Scheibe Agarici medic. zur Blutstillung eingelegt Sogleich nach der Durchschneidung wurde das Kaninchen abgebunden (den Bauch hatte man ihm früher mit Watte umwickelt), und nachdem man sich von dem befriedigenden Zustande der für das Leben wichtigsten Functionen — Athmung, Herzschlag und Reflexe — überzeugt hatte, demselben 0,06 β-T injicirt. Die Temperatur wurde die ganze Zeit im Rectum gemessen. Folgende Tabelle zeigt den Gang der Temperaturschwankungen.

1) Es muss in Betracht gezogen werden, dass das Thermometer am Fusse zwischen den Zehen befestigt war und dass daher die Bedingungen der Messung der Temperatur hier und im Ohr sich beinahe nicht unterschieden.

2) l. c.



Zeit	Temp. in rectum
Bis zum Anbinden des Kaninchens	39,4
Vor der Durchschneidung	38,8
Sogleich nach der Durchschneidung	38,8
Nach 10 Min. (das Kaninchen ist abgebunden)	37,9
Im Moment der Injection des β-T	37,6
5 Min. nach der Injection des β-T	37,5
10 " " " " " "	37,3
15 " " " " " "	36,9
20 " " " " " "	36,5
25 " " " " " "	36,4
30 " " " " " "	36,2

In Anbetracht des progredirenden Fallens der Temperatur wurde das Kaninchen $^1/_2$ Stunde nach der Injection des β-T auf das Brett gebunden und die Arter. carotis mit dem Kymographion verbunden. Der arterielle Druck erwies sich = 70 mm, der Puls gut, die Athmung = 60 (20 Min. nach der β-T-Injection), was, Alles insgesammt, die Erklärung des Fallens der Temperatur durch einen herabgesetzten Blutumlauf und schwächere Athmung unter dem Einfluss der Operation ausschliesst.

Was noch ins Auge fällt, ist das raschere Fallen der Temperatur sogleich nach der Durchschneidung, dagegen eine gewisse Verlangsamung desselben nach der Injection des β-T, was wahrscheinlich von der Verminderung der Wärmeabgabe abhängt, da im Hinblick auf das Fallen der peripheren Temperatur (am Fusse) im vorhergehenden Versuch man einen Spasmus der peripheren Gefässe unter dem Einfluss des β-T [1]) annehmen darf.

Ein anderer in derselben Richtung angestellter Versuch gab im Wesentlichen dasselbe Resultat, so dass man berechtigt ist, die Erregung der Wärmecentren für die Hauptursache der Temperaturerhöhung durch das β-T zu erklären, insbesondere wenn man die soeben angeführten Grössen der Temperaturschwankungen bei dem Kaninchen mit dem durchschnittenen Gehirn [2]) mit dem Gange der Temperatur beim normalen Kaninchen vergleicht.

Versuch III.

Das Kaninchen wiegt 1470 g. Nicht angebunden. 0,06 β-T subcutan.

Giebt man sogar zu, dass bei der Temperaturerhöhung beim normalen Kaninchen die vom Gehirn ausgehende motorische Erregung eine gewisse Bedeutung hatte, während eine solche bei dem operirten Thiere ausgeschlossen war, so unterliegt auch dann die Erregung der Wärmecentren durch das β-T keinem Zweifel. Die unruhigen Bewegungen des

1) Näheres darüber weiter unten.

2) Nach Beendigung des Versuchs überzeugten wir uns durch Obduction von der Richtigkeit des geführten Schnitts. Es war der vordere Theil des Gehirns sammt dem N. caudatus von dem hinteren Theil desselben abgetrennt. Nur ein kleiner Streifen Gehirnsubstanz im unteren lateralen Theile des Grosshirns war undurchschnitten geblieben.



Zeit	Temp. in rectum	Besondere Anmerkungen
Vor dem β-T	39,1	
5 Minuten nach dem β-T	39,1	
15 „ „ „ „	39,2	
20 „ „ „ „	39,4	
25 „ „ „ „	39,5	
30 „ „ „ „	39,8	
45 „ „ „ „	40,1	Fing an, sich unruhig zu bewegen.
1 Stunde „ „ „	40,5	
1 Std. 15 Min. „ „ „	40,9	
1 „ 30 „ „ „ „	40,8	
1 „ 45 „ „ „ „	40,8	
2 Stunden „ „ „	40,6	

normalen Kaninchens fingen ja erst 45 Min. nach der Injection des β-T an, bis dahin war es ganz ruhig gewesen, die Temperatur war aber in der ersten halben Stunde um 0,7° gestiegen, während dieselbe beim operirten Thiere in demselben Zeitraum um 1,4° (und um 3,2° gegen die Norm!) gefallen war.

Besitzt aber das β-T die Eigenschaft, die Wärmecentren zu erregen und auf diese Art die Wärmeproduction zu steigern, wie erklärt sich dann die Thatsache, dass im I. Versuch eine einigermaassen bedeutende Temperaturerhöhung in den Muskeln und im Rectum ausblieb?

Die Antwort ist einfach: im Versuch I hatten wir es mit einem auf das Brett gebundenen und leicht morphinisirten Thiere zu thun; unter diesen Umständen fällt die Temperatur des Körpers, wie Stern gezeigt hat. In der That, man braucht nur einen Blick auf den Gang der Temperaturschwankungen unter dem Einflusse des β-T bei den nichtangebundenen und nichtnarkotisirten Thieren (Versuch III) zu werfen, um die ganze Bedeutung der erwähnten Momente in dem gegebenen Falle zu würdigen.

Dort, wo das Experiment durch den Einfluss dieser Momente nicht complicirt wird, steigt die Temperatur sowohl bei den Kaninchen als bei den Hunden ziemlich rasch unter dem Einflusse des β-T, um $1^1/_2$—2°, zuweilen um 3° und sogar um 4°, wovon wir uns durch eine Reihe von Controlversuchen haben überzeugen können.

In Bezug auf das Morphium ist es im Einzelnen bekannt, dass es in einer Dosis, welche vollständige Morphiumnarkose hervorruft, die pyrogene Wirkung des β-T sogar verhindert[1]). Ein directer Antagonismus scheint zwischen diesen zwei Giften jedoch nicht vorhanden zu sein, denn, werden sie in umgekehrter Ordnung in den Organismus eingeführt, d. h. wird einem unangebundenen Thiere zuerst die gewöhnliche Dosis β-T und dann nach dem Beginn der Temperaturerhöhung Morphium injicirt, so fährt, wie untenstehende Tabelle zeigt, die Temperatur, der Erwartung zuwider, fort zu steigen, trotz einer genügenden Dosis des Alkaloids.

1) Stern, l. c.



Versuch IV.

Ein Hund, Gewicht $14^1/_2$ kg.			Ein Kaninchen, Gewicht 982 g.	
Zeit	Temp. im Rectum	Besondere Anmerkungen	Temp. im Rectum	Besondere Anmerkungen
Vor dem β-T	38,9		38,1	0,05
β-T	—	0,14	β-T .	
20 Minuten nach der Injection	39,4	athmet schwer; Pupill. erweitert; winselt.	38,9	
25 Min. — Morphiuminjection	—	0,2	Morphium	0,04
40 Minuten	40,0		40,0	krampfhafteZuckung.
45 Min. — Morphium abermals	—	0,2	Morphium ab.	0,04
55 Min. — nochmals Morphium	—	0,2	—	liegt, die Hinterbeine
1 Stunde	40,3	winselt, ist un-	40,1	von sich gestreckt.
1 Stunde 20 Minuten . . .	41,0	ruhig.	40,0	
1 Stunde 40 Minuten . . .	43,8	sehr unruhig.	39,5	
2 Stunden	43,8		39,5	
2 Stunden 20 Minuten . . .	42,3		38,4	
4 Stunden 20 Minuten . . .	40,0	ruhiger geworden.		Exitus letalis.
Exitus letalis am nächsten Tage.				

Die Erregung der Wärmecentren erklärt uns die pyrogene Wirkung des β-T. Aber für die Erforschung des Mechanismus des Steigens der Körpertemperatur unter dem Einflusse des β-T bietet ausser der Wärmeproduction auch die Frage der Veränderungen in der Wärmeabgabe ein nicht geringes Interesse. Das von uns in Versuch I vermerkte progressive Fallen der Hauttemperatur (am Fusse) lässt, wie wir erwähnt, Zusammenziehung der peripheren Gefässe voraussetzen; letztere aber müsste ihrerseits Steigerung des arteriellen Drucks hervorrufen. Andrerseits wäre es natürlich die ziemlich bedeutende Temperaturerhöhung im äusseren Ohr (Meatus auditorius externus) durch eine Gefässerweiterung in dem betreffenden Körpergebiete und einen Blutandrang nach dem Kopfe überhaupt zu erklären. Mit dieser letzten Erscheinung wäre es interessant, die Thatsache der Erregung der Wärmecentren in einen Connex zu bringen. Kurz, ohne eine nähere Kenntniss der durch das β-T bedingten vasomotorischen Veränderungen dürfte der Charakter der Temperaturschwankungen in den verschiedenen Körpergegenden, welche dieses Mittel hervorruft, nicht ganz verständlich sein; daraufhin unternahm ich eine Reihe von Versuchen zur Bestimmung des Blutdruckes, der Weite des Gefässlumens u. dgl., wobei beiläufig auch die Temperaturveränderungen registrirt wurden.

Alle diese Versuche wurden an leicht morphinisirten Hunden angestellt, um der Unruhe der Thiere, die unter der Einwirkung grösserer Dosen von β-T sich sehr leicht einstellt, vorzubeugen, da dieselbe bei der Erforschung der Blutumlaufsveränderungen als complicirendes Moment erscheinen könnte. In Anbetracht der obenerwähnten Eigenschaft des Morphiums, die Körpertemperatur herabzusetzen, wandte ich eine relativ geringe Dosis dieses Alkaloids an (0,1) und schritt zu dem Versuch erst einige Zeit ($1—1^1/_2—2$ Std.) nach der Injection desselben, d. h. wenn die dadurch hervorgerufene Temperaturerniedrigung fast aufhörte.



Versuch V.

Ein Hund, Gewicht 15 kg. Die Temperatur im Rectum vor der Morphiuminjection = 39°. 0,1 Morphium, etwas Chloroform. Auf das Brett gebunden. Durch die V. jugularis dextra wurde ein Thermometer in das rechte Atrium unweit des Ostium der Vena cava sup. eingeführt. Ein anderes Thermometer war im Rectum, ein drittes zwischen den Zehen des linken Hinterfusses fixirt (das Bein war losgebunden). Behufs Registrirung des arteriellen Drucks wurde die Art. femoralis dextra mit einem Quecksilbermanometer verbunden. 1 Stunde nach dem Morphium wurden 0,15 β-T subcutan injicirt.

Das Resultat (s. Fig. 1): 20 Min. nach der β-T-Injection erwies sich der Blutdruck in der Art. femoralis stark erhöht und hielt sich 1 Std. 20 Min. lang auf derselben Höhe, wonach er etwas fiel, jedoch während der ganzen Dauer des Versuchs (3 Std. 20 Min.) erhöht blieb.

Im vorliegenden Falle wurde die Trommel des Kymographion intermittirend (je nach 20 Min.) in Bewegung gesetzt; in den Versuchen dagegen, wo sie sich ununterbrochen drehte, ist leicht zu ersehen, dass der arterielle Druck schon viel früher, 3—5 Min. nach der subcutanen Injection des β-T (s. Fig. 2), zu steigen beginnt.

Was die Temperaturschwankungen anbetrifft, so war die periphere Temperatur in diesem Versuche die ganze Zeit im Sinken begriffen. Im Rectum und im Herzen stieg sie beständig und war am Ende des Versuches im Rectum um 1,4° und im Herzen um 1,7° höher als vor der Injection des β-T.

Zeit	Temp. im rechten Herzen	Temp. im Rectum	Temp. am Fusse
Vor der β-T-Injection . . .	37,2	36,9	35,1
20 Minuten nach der Injection	37,3	36,8	33,5
40 " " " "	37,4	36,8	32,6
1 Stunde " " "	37,6	36,9	32,0
1 Std. 20 Min. " " "	37,7	37,1	31,8
1 " 40 " " " "	37,9	37,2	31,5
2 Stunden " " "	37,9	37,2	31,6
2 Std. 20 Min. " " "	38,3	37,6	31,4
2 " 40 " " " "	38,6	37,9	30,9
3 Stunden " " "	38,8	38,1	30,7
3 Std. 20 Min. " " "	38,9	38,3	30,6

Nachdem der Charakter der Schwankungen der Körpertemperatur und der Höhe des arteriellen Druckes unter dem Einflusse des β-T bei einem angebundenen und morphinisirten, aber nicht curaresirten Hunde aufgestellt war, schien es uns interessant, die Abweichungen von dem von uns gegebenen Schema unter der Einwirkung von Curare festzustellen.

Versuch VI.

Ein Hund von $13\frac{1}{2}$ kg. Temperatur im Rectum vor dem Morphium = 39°. 0,1 Morphium, ein wenig Chloroform. 1 proc. Curare in kleinen Portionen bis zur Wirkung. Der Blutdruck wurde in der Art. femoralis und ausserdem im Ostium der Vena cava registrirt, zu welchem Zwecke

man durch die V. jugul. dextra zum rechten Atrium eine lange Canüle führte, die man darauf mit einem Manometer verband.

Die Temperatur wurde im Rectum und am Fusse gemessen.

0,13 β-T subcutan. Zwischen der β-T- und der Morphiuminjection $1^1/_2$ Stunden.

Es erwies sich, dass der Druck in der Arteria femoralis unter dem Einflusse des β-T stieg, doch langsam und allmählich. Der Druck im Ostium der V. cava blieb unverändert; was die Temperaturschwankungen betrifft, so wurde auch hier wie in den früheren Versuchen progressives Fallen der Hauttemperatur, dagegen (im Gegensatz zu den früheren Versuchen) ein stationärer Charakter der rectalen Temperatur beobachtet. Letzteres dürfte in einen Connex mit dem Curare gebracht werden, welches einerseits, indem es die Endigungen der motorischen Nerven in den Muskeln lähmte, eine höhere Wärmeproduction dadurch verhinderte, andererseits die Steigerung der Wärmeabgabe förderte, indem es eine Erweiterung der Hautgefässe hervorrief; während das langsame Ansteigen des arteriellen Druckes zum Theil von der lähmenden Wirkung des Curare auf die Vasoconstrictoren abhängen konnte; da aber dieselbe Erscheinung (obgleich in einem geringeren Grade) auch in den vorhergehenden Versuchen an nichtcuraresirten Thieren beobachtet wurde, so liesse sich dieselbe durch eine weniger rasche Absorption des β-T aus dem Unterhautzellgewebe in das Blut erklären.

Jedenfalls schien das langsame Ansteigen des arteriellen Druckes in diesem Versuche gegen die Voraussetzung einer spastischen Zusammenziehung der Gefässe zu zeugen, und wir unternahmen behufs Aufklärung dieser Frage eine Reihe von Versuchen unter Zuziehung des Plethysmographion. Sind die Hautgefässe spastisch zusammengezogen, so muss der Blutandrang nach der Extremität geringer und der Umfang dieser offenbar kleiner sein. Wie uns unsere Versuche aber gezeigt haben, ist ein zum Mindesten bemerkbares unzweifelhaftes Fallen der plethysmographischen Curve nicht wahrzunehmen.

Versuch VII.

Ein Hund, $15^1/_2$ kg schwer. Vor der Morphiuminjection Temperatur im Rectum 38,9°. 0,1 Morphium. 1proc. Curare in kleinen Portionen bis zur Wirkung. 0,15 β-T subcutan. Temperatur wurde im Rectum und am rechten Hinterfusse gemessen; die Art. carotis dextra mit dem Kymographion und der linke Hinterfuss in einen gewöhnlichen plethysmographischen Apparat gesteckt, der mit warmem Wasser angefüllt und durch Rohre mit einem Marey'schen Tambour verbunden war.

Trotz des gesteigerten arteriellen Druckes und der wie gewöhnlich herabgesetzten Hauttemperatur blieb die plethysmographische Curve auf derselben Höhe stehen (s. Fig. 3).

Ich veranstaltete noch einige Versuche in derselben Richtung, und da das Resultat das gleiche war, so stellte sich die Nothwendigkeit heraus, die Versuchsbedingungen genauer zu analysiren.

Zu allererst verfiel ich auf den Gedanken, ob die Viscosität des Blutes unter dem Einflusse des β-T nicht vielleicht eine Veränderung



erleidet, da der Plethysmograph, der anfänglich die Pulsschwankungen vorzüglich wiedergegeben hatte, einige Zeit nach Beginn des Versuches seine Empfindlichkeit bedeutend eingebüsst zu haben schien. Die Untersuchung mittelst eines Viscosimeters ergab jedoch ein negatives Resultat in dem Sinne, dass eine einem Blutgefäss entzogene Portion Blut in einem Glasrohr nach der β-T-Injection ebenso rasch stieg wie vordem. Die Gefässe waren nicht thrombosirt und von einer maximalen Gefässerweiterung konnte nicht die Rede sein, da das progressive Fallen der Hauttemperatur unzweifelhaft auf eine Verengung, nicht aber auf eine Erweiterung der Gefässe hinweist.

Im Hinblick auf diese Unbestimmtheit des Resultats entschlossen wir uns, die Versuchsbedingungen dahin abzuändern, dass wir das β-T nicht unter die Haut, sondern in das Blut injicirten. Zuerst war es aber nothwendig, sich davon zu überzeugen, wie rasch die Veränderung des arteriellen Druckes bei der unmittelbaren Einführung dieser Substanz ins Blut vor sich geht.

Versuch VIII.

Ein Hund, Gewicht 12 kg. Vor dem Morphium Temp. = 39,3°. Morphium in der gewöhnlichen Dosis = 0,1, ein wenig Chloroform; Curare bis zur Wirkung in V. jugularis. In dieselbe Vene nach einiger Zeit Injection von 0,12 β-T. Art. carotis dextra mit dem Kymographion verbunden. Thermometer im Rectum und am linken Hinterfusse.

Es erwies sich im Resultat, dass, nachdem der arterielle Druck im Moment der Injection des β-T etwas gefallen war, er sogleich darauf steil und hoch aufstieg und in einigen Secunden das Maximum erreichte (s. Fig. 4), sich einige Secunden auf der maximalen Höhe hielt und dann ein wenig fiel. Dies währte 3 Minuten, worauf der Druck aufs Neue etwas fiel, jedoch während der ganzen Dauer des Versuchs im Vergleich zur Norm stark erhöht blieb. Zugleich wurde das gewöhnliche progressive Fallen der peripheren Temperatur (am Fusse) beobachtet.

Versuch IX.

Ein Hund von $17\frac{1}{2}$ kg Gewicht. Vor dem Morphium Temperatur im Rectum 38,7°. Morphiumdosis 0,1; sehr wenig Chloroform. 1proc. Curare bis zum Eintreten der Wirkung. β-T-Injection in die V. jugul. = 0,17. Auf den linken Hinterfuss ist der plethysmographische Apparat gezogen, A. carot. dext. mit dem Kymographion verbunden. Temperatur wurde nur im Rectum gemessen.

Der Versuch zeigte (s. Fig. 5) eine deutliche und fast unmittelbar auf die β-T-Injection folgende Volumverminderung der Extremität (Senkung der plethysmographischen Curve) synchronisch mit einer starken Erhöhung des Blutdruckes in der Art. carotis. Im Weiteren aber trat eine unbedeutende Divergenz in der Entwickelung der beiden erwähnten Erscheinungen ein und zwar: während der arterielle Druck, nachdem er sich (wie im vorhergehenden Versuche) kurze Zeit auf der maximalen Höhe gehalten hat, anfing zu fallen (wobei er jedoch immer höher als der normale blieb), fuhr die plethysmographische Curve fort, noch einige



Minuten lang zu fallen (folglich machte sich eine progressive Volumverminderung der Extremität bemerkbar), und es trat erst später ein sehr unbedeutendes Steigen derselben ein. Wie dem auch sei, die plethysmographische Curve stand während der ganzen Dauer des Versuches, d. h. seit dem Moment der β-T-Injection bis ans Ende, im Vergleich zur Norm sehr niedrig.

Dieser letzte Versuch weist unzweifelhaft auf einen Spasmus der Hautgefässe hin, mit welcher Thatsache die von uns in allen Fällen constatirte herabgesetzte periphere Temperatur aufs Beste harmonirt[1]). Ein Spasmus der Hautgefässe muss aber zu einer Verringerung der Wärmeabgabe, folglich zu einer Erhöhung der inneren Temperatur des Körpers führen. Somit würde der pyrogene Effect des β-T aus zwei Momenten zusammengesetzt sein: aus der Verstärkung der Wärmeproduction und der Verminderung der Wärmeabgabe.

Zugleich mit der Verminderung der Wärmeabgabe muss der Spasmus der peripheren Gefässe auch eine Steigerung des arteriellen Druckes zur Folge haben, was, wie wir gesehen, auch wirklich der Fall ist. Es bleibt jedoch noch übrig, die Frage zu lösen, ob dieser Spasmus centralen oder peripheren Ursprungs ist.

Um uns in dieser Frage zu orientiren, leiteten wir einige Versuche ein, die den Zweck hatten, zu zeigen, wie der arterielle Druck unter dem Einflusse des β-T sich verändert, 1. wenn vorher das Cervikalmark unmittelbar unter der Medulla oblongata durchschnitten wurde; 2. wenn vorher eine zum nöthigen Effect hinlängliche Dosis Chloralhydrat injicirt wurde; 3. wenn vorher eine Peptonlösung injicirt wurde.

Der Sinn des ersten dieser Versuche bedarf keiner Erklärung, denn, wie bekannt, ist die Durchschneidung der vom vasomotorischen Centrum ausgehenden Leiter eine zur Lösung ähnlicher Fragen gewöhnlich angewandte Methode. Eine analoge Bedeutung hat auch der Versuch mit dem Chloralhydrat, wenn man sich vergegenwärtigt, dass diese Substanz auf das vasomotorische Centrum lähmend wirkt. Was das Pepton betrifft, so übt es, Thomson's[2]) Worten nach, eine paralysirende Wirkung auf die Gefässwände selbst aus, indem es deren neuromusculären Apparat dem Einflusse der Vasoconstrictoren gegenüber unempfänglich macht und in grossen Dosen die Eigenschaft besitzt, die Vasoconstrictoren zu lähmen, somit die Gefässe zu erweitern. Diesen Versuch combinirten wir mit der Durchschneidung beider Nn. splanchnici, um den Grad des Antheils, den die Gefässe des Abdominalgebietes an der Erhöhung des Blutdruckes nehmen, aufzuklären.

1) Der Unterschied in den Resultaten, die einerseits bei der intravenösen, andererseits bei der subcutanen Injection des β-T erhalten wird, hängt offenbar davon ab, dass in letzterem Falle in Folge des sich langsam steigernden Gefässspasmus die Volumschwankungen in der Extremität nicht bedeutend genug waren, um vom Plethysmographion vermerkt zu werden.

2) Citirt nach Heinz's Handbuch der experimentellen Pathologie und Pharmakologie. Bd. II, Hälfte I. S. 237.



Versuch X (s. Fig. 6).

Ein Hund, 12 kg schwer. Morphium in der gewöhnlichen Dosis; Chloroformnarkose; Curare. Das Kymographion vermerkte den Druck in der Arteria femoralis. Durchschneidung des Cervikalmarks unterhalb der Medulla oblongata (durch die Obduction bestätigt). Sogleich nach der Durchschneidung beobachtete man eine kurze Zeit währende Erhöhung des arteriellen Druckes, offenbar unter dem Einflusse der Reizung (Tamponiren der Gehirnwunde). Nachdem der Stand des Blutdrucks die normale Höhe erreicht hatte, ohne, wider Erwarten, die Tendenz zum weiteren Fallen an den Tag zu legen, wurden in die V. saphena 0,12 β-T injicirt. Das Resultat war ein rasches Steigen des arteriellen Druckes. Die Temperatur (im Rectum) wies nichts Besonderes auf; eine geringe Erhöhung (von 36,6° bis 37,2°), anstatt der erwarteten Erniedrigung, machte sich nur gleich nach der Durchschneidung, wahrscheinlich auch in Folge der Gehirnreizung, bemerkbar. Nachdem die Temperatur gestiegen war, blieb sie während der ganzen Dauer des Versuches ($^3/_4$ Std.) auf derselben Höhe — β-T übte auf dieselbe keinen Einfluss aus.

Versuch XI (s. Fig. 7).

Ein Hund von $12^1/_2$ kg. Morphium; etwas Chloroform. A. carotis mit dem Kymographion verbunden. 2,0 Chloralhydrat in die V. jugularis injicirt. Fallen des arteriellen Druckes; nach 40 Sec. β-T 0,12 in die V. jugularis. Unbedeutendes Steigen des Druckes, nicht über die Norm. Nach einiger Zeit eine neue Portion Chloralhydrat (2,0). Abermaliges Fallen; beinahe nach 2 Min. eine zweite Portion β-T (0,12). Keine Erhöhung des Blutdruckes.

Versuch XII (s. Fig. 8).

Einem 16 kg wiegenden Hunde wurde durch Einschnitte in der Lumbalgegend beide Nn. splanchnici durchschnitten (durch die Obduction bestätigt). Morphium, Chloroform, Curare. Langsames Fallen des Blutdruckes in der A. carot. 0,16 β-T in die V. saph. injicirt. Steigerung des arteriellen Druckes. Nach einiger Zeit Peptonum Witte, 0,3 per kg (0,48) in die V. saphena. Abermaliges und jetzt schon starkes Fallen des Druckes, wonach eine zweite Portion β-T (0,16) schon keine Wirkung hervorbrachte.

Somit ersehen wir aus den soeben beschriebenen Versuchen Folgendes: vor Allem eine starke Steigerung des arteriellen Druckes unter dem Einflusse des β-T sogleich nach der Durchschneidung des Cervikalmarks, was auf den peripheren Ursprung des Gefässspasmus klar hinweist, oder genauer darauf, dass der dem Steigen des arteriellen Druckes zu Grunde liegende Gefässspasmus, wenn nicht ausschliesslich, so doch hauptsächlich, die Folge nicht einer centralen, sondern einer peripheren Erregung ist. Dafür zeugt auch das Steigen des arteriellen Druckes unter dem Einflusse des β-T nach der Durchschneidung beider Nn. splanchnici, sowie das Fehlen irgend einer bemerkbaren Wirkung dieser Substanz nach dem Fallen des Druckes, welches das Pepton hervorgerufen hatte.

Dass an der Steigerung des arteriellen Druckes jedoch auch das vasomotorische Centrum theilnimmt, ersieht man aus dem Versuch mit dem Chloralhydrat; es sollte nur scheinen, dass man berechtigt wäre, von der β-T-Injection im letzten Falle einen etwas grösseren Effect zu erwarten im Hinblick auf die starke Steigerung des Druckes unter dem Einflusse dieser Substanz im Versuch mit der Durchschneidung des Cervikalmarks. Die nicht volle Uebereinstimmung der Resultate dürfte, wie mir däucht, ihre Erklärung einerseits durch die Erregung der vasomotorischen Leiter nach der Durchschneidung des Marks (Reizung durch den Tampon), andererseits durch den Umstand finden, dass das Chloralhydrat nicht nur auf das vasomotorische Centrum, sondern auch auf die Herzganglien und in grossen Dosen auch auf die Gefässwände wirkt. Endlich zeugt das nicht sehr starke Steigen des arteriellen Druckes (ein geringeres als das gewöhnliche) unter dem Einflusse des β-T von der Eigenschaft dieser Substanz gleichzeitig auf peripherem und — in einem gewissen Grade — auf centralem Wege zu wirken und auch von einem gewissen Antheil der Abdominalgefässe am Spasmus und an der Steigerung des Blutdruckes.

Auf die Aufklärung des Mechanismus der Steigerung des arteriellen Druckes beschränkt sich natürlich noch nicht die Erforschung der vom β-T auf den Gefässapparat hervorgebrachten Wirkung. Auch die Thatsachen über den Blutumlauf im Gehirn, über die Arbeit des Herzens u. dgl. dürften von Bedeutung sein. Ein besonderes Interesse bietet die Frage von der Gehirncirculation in Anbetracht der von uns oben erwähnten Thatsache der Erregung der Wärmecentren durch das β-T.

Der von uns in dieser Richtung ausgeführte Versuch (s. Versuch XIII, Fig. 9) hat klar und deutlich gezeigt, dass mit dem Steigen des allgemeinen arteriellen Druckes unter dem Einflusse des β-T nicht nur der Blutdruck auch in den Hirngefässen steigt, sondern auch das Volum des Gehirns zunimmt, ein Umstand, der von einer verstärkten Blutfüllung des Gehirns, folglich auch von der Erweiterung der Hirngefässe zeugt. Somit kann unser Versuch als Correctiv zu Wiechowski's[1]) und Pick's[2]) Versuchen dienen, von denen es Ersterem gelang, eine Erweiterung der Hirngefässe unter der Einwirkung von β-T nur beim Kaninchen zu constatiren, nicht aber beim Hunde, bei welchem er im Gegentheil, nach einer kurzdauernden Erweiterung im Moment der Injection, Verengung derselben beobachtete, während der zweite, sich auf die Thatsache, dass (unter dem Einflusse des β-T) die aus den verschiedenen Venen (darunter auch aus der V. jugul.) ausfliessende Blutmenge bei der Erhöhung der Vis a tergo geringer ist, stützend, auf eine bedeutende allgemeine Gefässverengung (folglich auch der Hirngefässe) schliesst.

Zugleich erklärt der aus einem Vergleich dieses Versuches mit den vorhergehenden zu Tage tretende Antagonismus zwischen der peripheren Circulation (im Fusse) und der Circulation im Gehirn den Unterschied im Charakter der Temperaturschwankungen im Fusse einerseits, im

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 52. 1904. S. 417—420.
2) Ibidem. Bd. 42. 1899. S. 431.



äusseren Gehörgang andererseits: der starke Blutandrang nach dem Kopfe kann als genügende Erklärung der Temperaturerhöhung in demselben dienen.

Versuch XII.

Bei einem Hunde ist die A. carotis sinistra abpräparirt und in der Mitte unterbunden. Zwei Canülen, die eine in den centralen, die andere in den peripheren Abschnitt der Arterie eingesetzt, sind mit dem Kymographion verbunden. Eine rechtsseitige Trepanation des Schädels in der Parietalgegend ausgeführt, mit der Schere die Dura mater entfernt und in die Trepanationsöffnung eine Canüle eingeschraubt, die mit warmer physiologischer Lösung angefüllt und mit dem Marey'schen Tambour mittelst eines Gummirohrs verbunden ist.

β-T in gewöhnlicher Dosis in die V. saphena injicirt.

Der allgemeine arterielle Druck stieg unter dem Einflusse des β-T so stürmisch, dass man gezwungen war, das Rohr, welches den centralen Abschnitt der A. carotis mit dem Manometer verband, zuzuklemmen und die Klemme erst dann zu entfernen, wenn die Druckschwankungen weniger stürmisch wurden. Temperatur im Rectum stieg von 39,4—42,2°. Eine weitere Steigerung wurde nicht vermerkt, da sich krampfhafte Zuckungen eingestellt hatten.

Um die Frage von dem Einflusse des β-T auf die verschiedenen Theile des Gefässsystems abzuthun, müssen wir zum Schluss noch hinzufügen, dass der Umfang des Herzens unter der Einwirkung des β-T zuerst etwas kleiner, dann aber rasch und bedeutend grösser wird (letzteres synchron mit dem Steigen des arteriellen Druckes, siehe Fig. 10), was auf eine passive Herzerweiterung in Abhängigkeit von der Drucksteigerung und der verstärkten Blutfüllung hindeutet.

Versuch XIII.

Einem Hunde von 17 kg Körpergewicht wurde nach dem Curaresiren und der Einleitung der künstlichen Athmung von der linken Seite die Brusthöhle geöffnet. In eine mit der Scheere im Herzbeutel gemachte kleine Oeffnung wurde eine Metallcanüle besonderer Art, à double courant, eingesetzt, die mit zwei durch eine Schraube stellbaren Plättchen versehen war. Die Ränder der Pericardiumwunde wurden zwischen die Plättchen geklemmt und warme Luft in die geschlossene Herzbeutelhöhle durch einen der Canäle der Canüle mittelst einer Spritze eingepumpt, in Folge dessen das Pericardium sich vom Herzen lostrennte und um dieses herum sich eine Luftkammer bildete. Die Schwankungen des intrapericardialen Drucks in Abhängigkeit von der Volumveränderung des Herzens wurden mittelst des Marey'schen Tambours, der durch ein Gummirohr mit dem anderen Canal der Canüle verbunden war, registrirt.

Vergleicht man nunmehr die Resultate der ersten Reihe unserer Versuche mit denjenigen der zweiten, so erweist es sich, dass der Charakter der durch das β-T hervorgebrachten Temperaturschwankungen in den verschiedenen Körpergegenden im wesentlichen in beiden Reihen

dieselben sind und zwar: die Hauttemperatur am Fusse fällt allmählich; die rectale hat die Tendenz zu steigen, doch geht der Erhöhung der Temperatur zuweilen ein kurzes unbedeutendes Fallen voraus; die Temperatur des Blutes im rechten Herzen steigt ohne Schwankungen in der entgegengesetzten Richtung. Die Erhöhung der inneren Temperatur bei den aufgebundenen und morphinisirten Thieren war übrigens in unseren Versuchen nicht bedeutend und hielt sich meist in den Grenzen von 1° und nur in den Fällen, wo das Experiment lange (über 2 Stunden) dauerte, stieg die innere Temperatur um $1^1/_2$—2° im Vergleich mit dem Moment, welcher der β-T-Einspritzung unmittelbar voranging, obgleich sie die anfängliche Temperatur [vor dem Aufbinden und Morphinisiren des Thieres][1]) nicht überstieg und sogar gewöhnlich nicht erreichte.

Das Gesagte bezieht sich sowohl auf die rectale Temperatur als auf die Temperatur des Blutes im Ostium der V. cava. In Bezug auf die rectale Temperatur muss übrigens noch hinzugefügt werden, dass in einigen Fällen deren Schwankungen in der ersten Stunde (vom Moment der β-T-Injection an gerechnet) geradezu gering waren[2]). Dies alles weist auf den Einfluss einiger Versuchsbedingungen hin, die es in Anbetracht des Charakters der Arbeit selbst nicht immer möglich ist zu vermeiden.

Alles oben Dargelegte berechtigt uns zu folgenden Schlüssen:

1. Eine ganz deutliche und starke Temperaturerhöhung durch β-T (um $1^1/_2$—3° und höher) kann nur bei nicht aufgebundenen und nicht morphinisirten Thieren (Hunden und Kaninchen) beobachtet werden.

2. Diese pyrogene Wirkung wird hauptsächlich durch die Erregung der Wärmecentren hervorgebracht.

3. Gleichzeitig mit der Steigerung der Wärmeproduction ruft β-T aber auch Verminderung der Wärmeabgabe durch einen Spasmus der Hautgefässe hervor.

4. Die bei den Versuchen mit β-T beobachtete starke Steigerung des arteriellen Druckes beim Hunde hängt von der Verengung der peripheren Gefässe ab, wobei diese Verengung hauptsächlich auf peripherem Wege und nur in relativ geringem Grade auf centralem hervorgerufen wird.

5. Seitens des Herzens beobachtet man Volumvergrösserung desselben unter dem Einflusse von β-T nach einer unbedeutenden Volumverringerung von kurzer Dauer.

1) Nur einmal stieg sie um 2° höher als die anfängliche Temperatur gewesen war. Desgleichen wurde nur einmal auch ein unbedeutendes Steigen der Hauttemperatur vermerkt; dasselbe wurde aber erst gegen das Ende des Versuchs (nach dem Fallen während einer längeren Zeit) beobachtet und dürfte von den Zuckungen, die sich beim Thiere eingestellt hatten, abgehangen haben.

2) Ein kurz andauerndes Fallen der rectalen Temperatur in einigen Versuchen hing möglicher Weise weniger von der Wirkung des β-T ab, als dass es als Resultat des noch fortdauernden Einflusses der Morphinisation (obgleich nach der Morphiuminjection 1—$1^1/_2$—2 Stunden vergangen waren) und der unnatürlichen Lage des Thieres erscheint.



6. Die Hirngefässe werden durch β-T erweitert, ähnlich dem wie bei den Versuchen mit dem „Wärmestich".

7. Die Temperaturerhöhung im Meatus auditorius externus nach der β-T-Injection dürfte sich am ehesten durch einen starken Blutandrang nach dem Kopfe erklären lassen.

Zum Schluss halte ich es für eine angenehme Pflicht, Herrn Professor A. J. Taljanzeff sowohl für das mir angetragene Thema als auch für die werthvollen Rathschläge, die ich bei der Ausführung dieser Arbeit[1]) von ihm erhalten habe, meinen innigsten Dank auszusprechen.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel I, II und III.

Figur 1. 1. Der Druck in der A. femoralis vor der Injection von β-T.
2. „ „ „ „ „ „ 20 Min. nach der β-T-Injection.
3. „ „ „ „ „ „ 1 Std. „ „ „
4. „ „ „ „ „ „ 2 „ „ „ „
Die obere Curve zeigt die Athembewegungen.

Figur 2. 1. Der Blutdruck in der A. femoralis vor der β-T-Injection.
2. „ „ „ „ „ „ 4 Min. nach der β-T-Injection.
Die obere Curve zeigt die Athembewegungen.

Figur 3. a) Die Curve des Fussvolumens.
b) Der Blutdruck in der A. carotis.
1. Vor der β-T-Injection.
2. 5 Min. nach der β-T-Injection.
3. 20 „ „ „ „

Figur 5. a) Die Curve des Fussvolumens.
b) Die Abscisse desselben.
c) Der Blutdruck in der A. carotis.
d) Die Abscisse.

---

1) Vorliegende Arbeit war schon ganz zum Druck bereit, als Jonescu's der Frage von der pharmakologischen Wirkung des β-T gewidmeter Artikel (Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 60. H. 4 u. 5. S. 345) erschien.

Was die Erklärung des Mechanismus der Erhöhung des arteriellen Druckes betrifft, so stimmen die von Jonescu angeführten Angaben mit den meinigen überein. In mancher anderen Beziehung dagegen widersprechen sie einander. So würde nach Jonescu eine gleichzeitige Morphium- und β-T-Injection die pyrogene Wirkung dieses letzteren aufheben, während ich mich von der Unwirksamkeit des Morphiums in dieser Beziehung überzeugt habe, wenn es nur in den Organismus dann eingeführt wird, wenn die durch das β-T bewirkte Temperaturerhöhung schon begonnen hat. Ob dieser Widerspruch in den Resultaten von dem Unterschied in der Zeit, wenn das Morphium in diesen und jenen Versuchen injicirt wurde, oder von der Dosirung abhängt, lasse ich vorläufig als offene Frage dahingestellt. Ich will nur erwähnen, dass in meinem Versuch die dem Kaninchen injicirte Morphiummenge im Vergleich zu der β-T-Dosis relativ grösser als in Jonescu's war (ich nahm 0,05 β-T und 0,08 Morphium in 2 Portionen; Jonescu 0,5 β-T und 0,1 Morphium). Andererseits ist die von Jonescu angewandte β-T-Dosis im gegebenen Fall für ungehörig gross anzusehen, da nach Stern's Angaben (Virchow's Arch. Bd. 105. S. 19) schon 0,2 β-T ein ungewöhnliches Bild von Vergiftung in dem Sinne hervorrufen, dass eine Temperaturerhöhung entweder gar nicht oder in einem nur ganz geringen Grade stattfindet.

1. Vor der β-T-Injection.
2. Gleich nach der β-T-Injection.
3. 3 Min. „ „ „
4. 7 „ „ „ „
5. 12 „ „ „ „
6. 18 „ „ „ „

Figur 6. a) Der Blutdruck in der A. femoralis.
b) Die Abscisse.
1. Nach der Durchschneidung des Cervicalmarks.
2. Gleich nach der β-T-Injection.
3. 3 Min. „ „ „
4. $^1/_2$ Std. „ „ „

Figur 7. a) Der Blutdruck in der A. carotis.
b) Die Abscisse.
1. Vor der zweiten Portion von Chloralhydrat (von der ersten Portion war der Druck gefallen, stieg aber bald bis zu der Norm). Die erste Portion von β-T rief keine Druckerhöhung über die Norm hervor.
2. Gleich nach der zweiten Portion von Chloralhydrat.
3. Unmittelbar vor der zweiten Portion von β-T: 2 Min. nach der zweiten Portion von Chloralhydrat.
4. Gleich nach der zweiten Portion von β-T.
5. 5 Min. „ „ „ „ „ „

Figur 8. a) Der Blutdruck in der A. carotis.
b) Die Abscisse.
1. Vor der Durchschneidung beider N. splanchnici.
2. Nach der Durchschneidung. β-T injicirt.
3. $3^1/_2$ Min. nach β-T.
4. Peptonum injicirt: Der Druck gefallen. Dann β-T zum zweiten Mal. — 7 Min. nach der zweiten Portion von β-T.

Figur 10. a) (oben). Die Curve des Herzvolumens.
b) Der Blutdruck in der A. carotis.



XV.

Uebungsbehandlung des Lungenemphysems oder Operation?

Von

Ludwig Hofbauer (Wien).

Vor mehreren Jahren machte W. A. Freund den Vorschlag, das Lungenemphysem, für dessen Entstehung er eine abnorme Starrheit des Brustkorbes verantwortlich machte, durch Mobilisirung der starren Rippen zu bekämpfen. Zu diesem Zwecke solle man die Rippenknorpel in- resp. excidiren, welcher Vorschlag schon mehrfach durchgeführt wurde. Die mittelst dieser Operationsmethode erzielten Erfolge möchte ich kurz auf der Tabelle skizzirt vorführen. In allen Fällen zeigte sich wenige Tage nach der Operation wesentliche Besserung der Kurzathmigkeit, in manchen deutliche Besserung des Gehvermögens, ja sogar die Möglichkeit, Stiegen anstandslos zu steigen. Leider hielt diese Besserung, soweit dies aus den Berichten der Autoren zu ersehen, in vielen Fällen nur kurze Zeit an (s. diesbezüglich besonders Fall IV und V). Keiner der Autoren berichtet über das Befinden der Patienten nach längerer Beobachtungsdauer, so dass man gar nicht übersehen kann, welche Endresultate von der Operation zu erwarten seien. Die längste Beobachtungsdauer findet sich im Falle von Gottstein im Ausmaasse von „über einem halben Jahr".

Dieses Bedenken wurde von einem Anhänger der Operation, Friedrich, mit den Worten hervorgehoben:

„Die Zeitdauer der Beobachtung der nach den neuesten Heilplänen operirten Fälle ist noch zu kurz, um ein entscheidendes Urtheil über den Werth der Methode gewinnen zu können" [1]).

Nun wäre allerdings nicht so sehr die Kürze der seit der Operation verstrichenen Zeit der Grund für die Unmöglichkeit eines abschliessenden Urtheils, als der Umstand, dass die Autoren seit ihrer ersten Publication nichts über das Befinden ihrer Fälle mitgetheilt haben. Aber selbst wenn die mitgetheilte Besserung der Kurzathmigkeit und der übrigen Beschwerden als dauernder Erfolg anzusehen ist, ergiebt sich daraus noch keineswegs die Nothwendigkeit der Operation behufs Erzielung einer solchen Amelioration. Die unblutige Behandlung mittelst Athmungs-

1) Friedrich, Ueber Lungenchirurgie. Münch. med. Wchschr. 1908. S. 2417.



Resultate der Operation beim Lungenemphysem.

Autor	Besserung der			Dauer der Besserung	Beobachtungsdauer
	Athembeschwerden	cardialen Beschwerden	Gehfähigkeit		
I. W. A. Freund. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. III.	Erleichterte Athmung.	—	?	1 Monat.	Darnach auf Wunsch des Patienten 2. Operation.
	Freie Athmung.	Keine.	?	?	3 Monate.
II. Mohr-Bramann. Berl. klin. Wochenschr. 1907. S. 848.	Freiere Athmung, keine Anfälle.	?	?	$1^1/_2$ Monate.	Darnach Verschwinden des Effectes; daher 2. Operation.
	II. Operat.! Freiere Athmung, Aufhören der Anfälle von Dyspnoe.	?	?	?	3 Wochen.
III. Pässler-Seidel. Münch. med. Wochenschr. 1907. No. 38.	Keine Athemnoth mehr.	—	Steigt 3 Stockwerke mühelos, legt 300 Meter im Dauerlauf zurück, kann angestrengt arbeiten.	?	5 Wochen.
IV. Wachsmann. S. Med. Rec. 1908. p. 807.	Wesentliche Besserung, Verringerung und späteres Aufhören von Husten und Auswurf.		?	5 Wochen.	Darnach ist der Effect verschwunden.
V. Derselbe. Ebendas.	Weniger Husten, kann besser schlafen.	Verschwinden d. Cyanose.	?	4 Wochen.	Effect verschwunden, daher 2. Operation.
	Besserer Schlaf.	Verschwinden d. Cyanose.	Auch Steigen möglich.	?	2 Wochen.
VI. Derselbe. Ebendas.	Wesentliche Besserung, nur zwei leichte „asthmatische“ Anfälle.	?	?	?	6 Wochen.
VII. Derselbe. Ebendas.	Weniger Dyspnoe, kann sich bücken (im Bett!).	?	?	?	6 Wochen.
VIII. Stieda. Münch. med. Wchschr. 1907.	„Allgemeinbefinden des Patienten wesentlich gebessert. Derselbe schläft die Nächte ohne besondere Störung von Seiten seiner Lungen wie ehemals.“			?	7 Wochen.
IX. Cohn, M. Deutsche med. Wochenschr. 1908. S. 414.	„Athmungshinderniss vollkommen beseitigt.“	?	Geht durchs Zimmer.	?	4 Tage.
X. Stich. Deutsche med. Wochenschr. 1908. S. 2116.	„Athemnoth u. Husten sind kaum mehr bemerkbar. Kann liegend schlafen.“	?	„Kann im Zimmer, selbst im beschleunigt. Tempo, umhergehen u. glaubt, arbeitsfähig zu werden.“	?	$2^1/_2$ Monate.
XI. Gottstein. Berl. klin. Wochenschr. 1909. S. 729.	„Patient kann nicht nur im Sitzen ruhig athmen, sondern auch längere Zeit hinter einander herumgehen, ohne Athemnoth zu bekommen.“		„Kann ohne Beschwerden treppauf u. -ab gehen.“	?	$^1/_2$ Jahr.



gymnastik (welche ich im XI. Band der Zeitschrift für physikalische und diätetische Therapie mittheilte) erzielt nämlich ebenso gute Resultate wie die von den Operateuren berichteten. Zudem bleibt die erreichte Verbesserung der Beschwerden als Dauerresultat bei mehrjähriger Beobachtung bestehen, so dass man hier in der That von Dauereffecten sprechen darf.

Als Beispiele dieser Art möchte ich die folgenden drei Patienten betrachtet wissen[1]). Alle drei Fälle sind dadurch charakterisirt, dass es sich um eine starke Ausdehnung der Lungen handelte, um hochgradige Dyspnoe, nocturne Orthopnoe, Arbeitsunfähigkeit, Unmöglichkeit des Stiegensteigens und Mitbetheiligung des Herzens.

I. Der 48jährige Fleischhauer Josef St. litt seit mehreren Jahren an Athembeschwerden und Kurzathmigkeit, verbunden mit ziemlich starkem schleimig-eitrigem Auswurf sowie an Herzklopfen. Diese Krankheitserscheinungen führt er auf die seit mehreren Jahren immer wiederkehrenden Erkältungen zurück, welche jedes Mal mit starkem Hustenreiz und Verschleimung einhergehen. In Folge des starken Hustens wurden seine von einer Hernia inguinalis stammenden Beschwerden immer stärker und wollte er sich derentwegen operiren lassen. Die wegen der Narkose vorgenommene Herzuntersuchung ergab so bedeutende „Herzveränderungen", dass der Operateur die chirurgische Behandlung des Bruches ablehnte.

Am 14. 6. 06 kommt er zur Behandlung und ergiebt die Untersuchung: Ueberlagerung des Herzens durch die geblähte Lunge. Lippen leicht cyanotisch, Orthopnoe. Das untere Sternum starke Herzerschütterung zeigend; zweiter Pulmonalton stark accentuirt. Ueber beiden Lungen zahlreiche giemende und klanglose mittel- und kleinblasige Rasselgeräusche nachweisbar. Herabreichen der Lungenränder rückwärts bis mehr als eineinhalb Hand breit unter den Angulus scapulae. Im Urin kein Albumen. Keine stärkeren Oedeme der unteren Extremitäten.

Die Uebungen am Exspirator werden zuerst seinem Athemtypus angepasst, um erst allmählich zu ausgiebiger Exspirationsverlängerung und abdominaler Exspirationsverstärkung vertieft zu werden. Ueberdies macht Pat. zu Hause ähnliche Uebungen spontan und wird auf diese Weise schon nach einem Monat so weitgehende Verbesserung seiner Beschwerden erzielt, dass er seiner Beschäftigung nachgehen kann, liegend schläft und nicht mehr zur Uebungsbehandlung erscheint. Von da ab bleiben seine Beschwerden bis zum heutigen Tage fern, er treibt zu Hause immer noch Athemgymnastik, geht seinem Berufe vollständig nach und fühlt weder Herzklopfen noch Beschwerden beim Stiegensteigen.

II. Franziska E., 64 Jahre alt, giebt bei ihrem ersten Erscheinen am 29. 9. 08 folgende Anamnese an:

Seit vielen Jahren oft Katarrhe mit Schnupfen beginnend, anschliessendem Husten, Auswurf und hierbei sich verstärkender Athemnoth. Wenn dann der Katarrh nachlässt, ist die Athmung viel leichter geworden. Seit vielen Jahren beim Bergsteigen Kurzathmigkeit, ebenso beim Stiegensteigen und stärkerer Bewegung.

Beide Lungen stark emphysematös geschwellt, die Herzdämpfung auf ein Querfinger breit verschmälert, das untere Sternum nicht pulsirend, zweiter Pulmonalton stark accentuirt. Die Lippen leicht cyanotisch.

Rückwärts die Lungen beiderseits den Scapularwinkel um eineinhalb Hand breit überragend; über denselben allerorts klanglose mittel- und kleinblasige pfeifende und giemende Rasselgeräusche. Leber und Milz nicht vergrössert. Im Urin weder Eiweiss noch Zucker. Die Füsse schwellen gegen den Abend jedes Mal so an, dass ihr die

1) Demonstrirt in der Sitzung der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien am 21. Mai 1909.



Schuhe zu enge werden. Patientin bekommt anfänglich wegen der Herzbeschwerden und Hartleibigkeit ein Pulver von Menthol, P. f. digit. ana 1,0, P. liq. comp. 20,0 und Natr. sulf., Ammon. chlor. ana 5,0, früh Morgens einen Kaffeelöffel, Tags über messerspitzenweise. Ausserdem wird ihr empfohlen, Zählgymnastik durchzuführen. Auch in den nächsten Tagen (nach Aussetzen des Pulvers) wird die Uebung am Exspirator zunächst ohne Anlegen des Compressoriums durchgeführt. Erst später lernt sie mit Hülfe der combinirten Uebungen durch das Compressorium ihre Ausathmung abdominal verstärken. Schon Anfangs November giebt sie spontan an, wesentlich leichter sich zu fühlen, „wie wenn der Brustkasten weiter und freier würde". Im Januar 1909 lässt sich bereits ein stationäres Zurückgegangensein der Lungengrenzen feststellen und die Herzdämpfung hat sich wesentlich verbreitert; die Füsse schwellen Abends nicht mehr an, Patientin kann wesentlich besser Stiegen steigen, sich besser bewegen. Von da ab erscheint sie nur mehr einmal wöchentlich und setzt zu Hause ihre Uebungen fort. Die Besserung ihrer Beschwerden hält bis zum heutigen Tage (Ende Mai) unverändert an. Sie kann ohne wesentliche Athembeschwerden Stiegen steigen, ihren häuslichen Arbeiten nachgehen. Sie empfindet kein Herzklopfen, ihre Füsse sind nicht mehr angeschwollen. Der untere Lungenrand überragt den Scapularwinkel kaum mehr als in der Norm; sie kann Nachts liegend schlafen und empfindet kein Herzklopfen.

III. Rupert Pr., 47 Jahre alt, lag wegen seines Emphysems schon seit Jahren auf den verschiedenen Abtheilungen des Allgemeinen Krankenhauses, im Rudolfsspital und Wiedner Spital. Seine Beschwerden bestehen in Neigung zu Katarrhen und schwerer Athemnoth, die sich Tags über schon geltend macht, bei Nacht ihn nicht schlafen lässt, bei Erkältungen sich noch wesentlich steigert; mässiger schleimartiger Auswurf und Herzklopfen.

Bei der ersten Untersuchung am 8. 8. 08 findet sich ausgesprochene Cyanose der Lippen, schwere Dyspnoe, fassförmig aufgetriebener Thorax, auxiliäres Athmen. Die Herztöne rein, der zweite Pulmonalton stark accentuirt, die Lungengrenzen vorne und rückwärts sehr stark herabgerückt. Ueberall klangloses kleinblasiges Rasseln, verlängertes Exspirium, unreines Inspirium. Im Urin kein Eiweiss, im Abdomen keine freie Flüssigkeit; die Leber herabgerückt und druckschmerzhaft, an den Beinen keine Oedeme.

Nebst den Uebungen am Exspirator wird ihm Zählgymnastik zu Hause, kurzdauernde Sonnenbäder (zur Herabsetzung seiner Neigung zu Katarrhen), Vermeidung von Staub und Rauch und Versuch von Nasenathmung aufgetragen. Schon ab 15. fühlt sich Patient wesentlich besser, die Uebungen am Exspirator gehen wesentlich leichter (im Apparat zwei grosse Knöpfe eingeschaltet, derselbe läuft mit der Schnelligkeit 2 und 3). Am 24. ist sein Katarrh fast verschwunden, er hat weniger Hustenreiz, leichteren Athem. (Es wird zu mittelgrossen Knöpfen übergegangen.) Schon Ende August fühlt sich Pat wesentlich erleichtert, so dass der Krankenkassenarzt ihn bei der Untersuchung mit seinem Einverständnisse aus dem Krankenstand streicht. Er erscheint von da ab nur zeitweise, setzt zu Hause seine Uebungen fort. Während des Winters in Folge mehrfacher Erkältungen wird sein Katarrh wieder schlechter, der Kassenarzt giebt ihn ins Spital, woselbst er keine Athemübungen machen kann. Trotzdem er fast 8 Wochen im Spital bleibt, fühlt er daselbst wenig Erholung und verlässt das Spital. Kommt sehr bald wieder ins Spital, woselbst er nach einmonatlichem Aufenthalt ungebessert weggeht. Im März bei Eintritt besserer Witterung, wo er wieder in die Ordination kommen kann, erscheint er wieder bei mir und fühlt sich nach 14 Tagen wieder so weit erholt, dass er etwas Stiegen steigen kann, im Bette liegend schläft und kein Herzklopfen empfindet. Er äussert spontan Mitte April den Wunsch, in die Arbeit zu gehen, da er sich wieder kräftig und arbeitsfähig fühlt.



Bis zum heutigen Tage (Ende Mai 1909) sind seine Beschwerden nicht wiedergekehrt.

Allen Fällen gemeinsam ist der Effect, dass sich im Verlaufe der Uebungsbehandlung eine weitgehende Besserung einstellte (die nicht bloss die Athembeschwerden betrifft, sondern auch alle anderen consecutiven Krankheitserscheinungen). Die Patienten können allesammt nicht nur gehen und sich bewegen, sondern auch Nachts im Bette liegend schlafen, ja sogar Stiegen steigen und ihrem Beruf nachgehen und fühlen kein Herzklopfen.

Besondere Erwähnung verdient der Umstand, dass es sich hier um längere Beobachtung handelt und die Besserung im vollen Umfange während dieser ganzen Zeit (bis 3 Jahre Beobachtungsdauer) sich erhalten hat, während bei den operirten Fällen sich öfters schon nach wenigen Wochen die alten Beschwerden wieder einstellten (siehe diesbezüglich die Tabelle).

Fast noch wichtiger erscheint der Umstand, dass bei allen Patienten sich eine ganz wesentliche Verbesserung der secundären cardialen Beschwerden constatiren lässt. Bei der operativen Behandlung liess sich (nach den Berichten der Beobachter zu schliessen) keine dauernde Beeinflussung der Circulation nachweisen; das Vorhandensein stärkerer Störungen von Seiten des Circulationsapparates stellt sogar eine Contraindication für die Operation dar. Um so mehr verdient die günstige Beeinflussung cardialer Insufficienzerscheinungen bei der Uebungsbehandlung mittelst des Exspirators Beachtung. Leicht begreiflich wird diese Erscheinung, wenn man bedenkt, dass bei der Operation (und ebenso bei der Behandlung nach Boghean und im Rossbach'schen Athmungsstuhl) lediglich Bewegung des knöchernen Thorax therapeutisches Ziel darstellt, eine für die circulatorische Function weniger bedeutsame Aufgabe. Bei der Uebungsbehandlung hingegen wird die Athmungsvertiefung durch stärkere Bewegung des Zwerchfells erzielt; die Zwerchfellsbewegungen aber besitzen nicht bloss respiratorische Function, sondern, wie seit Wenkebach's Darlegungen[1]) wohl als allgemein angesehen werden darf, auch circulatorische. Durch die Bewegung des Zwerchfelles wird nämlich das Blut der unteren Hohlader dem Herzen zugeführt, das Venensystem entlastet und dadurch die Circulation aller unterhalb des Zwerchfells gelegenen Organe wesentlich gefördert. In Folge dessen wird jede Verstärkung der Zwerchfellsdynamik, wie sie die Uebungsbehandlung intendirt und durchführt, gleichbedeutend mit einer Erleichterung und Verbesserung des Kreislaufs.

---

1) Sammlung klin. Vorträge. N. F. S. XVI, Heft 15/16.



XVI.

Aus dem k. k. serotherapeutischen Institute in Wien.
(Vorstand: Hofrath Prof. Dr. R. Paltauf.)

Zur Frage der Durchlässigkeit der Darmwand für Eiweisskörper, Toxine und Fermente.

Von

Dr. **Ernst Mayerhofer**, und Dr. **Ernst Přibram**,

Assistenten der Kinderabtheilung des Kaiser Franz-Josef-Spitals in Wien. Assistenten am obigen Institute.

Alle bisherigen Untersuchungen [Roemer (1), Salge (2), Ganghofner und Langer (3), Hamburger und Sperk (4), Moro (5), Uffenheimer (6), ferner Hamburger und Monti (7), Sternberg (8)] über die Durchlässigkeit der Darmwand für Eiweisskörper, Bakterien und ihre Stoffwechselproducte bezogen sich auf die Resorption durch die lebende Darmwand und gingen von der Frage aus, ob eine Immunisirung (activ oder passiv) durch enterale Einverleibung möglich sei. Es sei uns erlaubt, dieses Problem von einem ganz anderen Standpunkte aus zu betrachten, indem wir die Darmwand als colloidale Membran ansehen und die hierher gehörigen Untersuchungen zunächst nur rein physikalisch anstellen. Es lautet dann unsere Fragestellung: Ist es überhaupt möglich, dass eine colloidale Membran — die Darmwand — Körper von colloidaler Beschaffenheit, Eiweisskörper, Fermente, Toxine etc. im Diffusionsversuche hindurchtreten lässt oder nicht? Noch vor nicht allzulanger Zeit wäre diese Frage von der Mehrzahl der Forscher als paradox zurückgewiesen worden. Heute wissen wir aber, dass eine Colloiddiffusion durch Membranen colloidaler Natur nicht nur möglich ist, sondern dass nahezu von allen colloidalen Körpern Diffusionen durch Colloidmembranen bekannt sind; nachdem schon ältere Autoren (1860) gelegentlich derartige Beobachtungen erwähnt hatten [Dubrunfaut (9), Schumacher (10), Zott (11)], häuften sich in jüngster Zeit die Angaben: Grosline (12) hat die Diffusion von Stärke und Albumin, Lehmann (13), ebenso Marino (14) die von colloidalen Farbgemischen, Bechhold (15) die Diffusion von Präcipitinen durch colloidale Membranen beschrieben. Die Diffusion von Diphtherietoxin, Pyocyaneustoxin durch Colloidmembranen ist zur Genüge bekannt [Creudiroupolis und Ruffer (16), Arrhenius und Madsen (17) durch Gelatine], die Diffusion von Fermenten (Pepsin z. B.) durch Leim und Agar beobachteten Pernossi (18), Eijkmann (19), Spiro (20),



Chodschajeff (22), Philippson (23), Dauwe (24) (durch coagulirtes Eiweiss), Van de Velde (25). Hämolysin und Antihämolysin liessen Craw (26), Flexner und Noguchi (27) durch feste Gelatine diffundiren, Eijkmann (19) durch Agar, die Cataphorese von Colloiden durch Colloide beobachteten Röver (28) und Iscovesco (29), Zangger (30) endlich die Diffusion von Lecithin durch 5proc. Gelatine. Es unterliegt also keinem Zweifel mehr, dass eine Diffusion von Colloiden durch Colloide möglich ist; unsere Fragestellung ist demnach berechtigt.

Wir haben also in unseren Versuchen frische, unveränderte Därme unmittelbar nach dem Tode mit eiweisshaltigen Flüssigkeiten (Serum, Toxinen) gefüllt und die Diffusion gegen eine eiweissfreie Aussenflüssigkeit beobachtet. Selbstverständlich muss in solchen Versuchen die Colloidnatur der Membran streng gewahrt werden, sie darf nicht getrocknet sein, nicht mit Conservirungsmitteln behandelt werden (Eiweisscoagulation, Fettlösung, Structurveränderungen, Veränderung der Oberflächenspannung etc.!). Wir kamen dabei zu dem Resultate, dass eine Durchlässigkeit der gesunden Darmmembran für Eiweisskörper, Fermente, Toxine, Hämolysine, Antitoxine thatsächlich besteht, dass aber die gesunde Darmwand dieser Diffusion einen sehr erheblichen Widerstand entgegensetzt, so dass sie erst nach einer Zeit erfolgt, welche im unversehrten Organismus mehr als genügt, um die Eiweisskörper zu verdauen, die Toxine unschädlich zu machen, die Fermente andererseits ihre Wirkung entfalten zu lassen. Aus Versuchen, die wir bei einer anderen Gelegenheit mittheilen, war uns schon bekannt, dass die Darmwand von Thieren oder Menschen, welche an acuter Enteritis gelitten haben, ausserordentlich viel durchlässiger für Krystalloide (Salz, Zucker) ist, als die gesunde. Schalteten wir nun eine solche kranke Darmmembran zwischen die zu untersuchende Eiweisslösung und die umgebende Flüssigkeit, dann zeigte sich regelmässig, dass eine solche Membran der Diffusion nur einen ganz unbedeutenden Widerstand entgegenzusetzen vermochte, der so gering ist, dass bei ähnlichem Verlaufe der Resorption in vivo den Eiweisskörpern und Eiweissgiften thatsächlich die Möglichkeit geboten wäre, die Darmwand rasch zu durchdringen und in die Blutbahn zu gelangen, ehe noch eine Zerstörung stattfinden konnte. Es handelt sich dabei, wie wir sehen werden, nicht etwa um geringe Zeitdifferenzen, sondern um Unterschiede, die thatsächlich eine grosse Rolle spielen können (1 Stunde gegen 6 bis 12 Stunden), um so mehr, als während dieser Zeit die verdauende Thätigkeit der Darmwand ihren Höhepunkt erreicht und wieder abklingt. Es wird im ersten Augenblicke befremdend erscheinen, wenn wir Diffusionsversuche in vitro in eine Parallele stellen mit den complicirten Resorptionsvorgängen im Organismus, wenn auch wohl Niemand bestreiten wird, dass die physikalische Beschaffenheit der Darmwand für die Resorption in erster Linie in Betracht kommt oder wenigstens einen wesentlichen Factor darstellt[1]). Wir wollen aber zunächst nicht mehr, als die Be-

1) H. J. Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre in den medicinischen Wissenschaften. Bd. II. S. 190. „Ich denke aber nicht daran, behaupten zu wollen, dass das Leben auf den Resorptionsprocess keinen Einfluss ausüben kann und es



rechtigung ableiten, von diesem Standpunkte aus die bisherige Literatur kritisch zu überprüfen. Wir werden sehen, dass, soweit sich dies retrospectiv übersehen lässt, bei enteraler Einverleibung von Eiweisskörpern diese stets dann im Blute nachweisbar waren — sie selbst oder die durch sie hervorgerufenen Präcipitine —, wenn die Darmwand sich offenbar in einem Zustande abnormer physikalischer Durchlässigkeit in Folge einer acuten Erkrankung des Magendarmcanales befand: schon die Thatsache muss auffallen, dass alle jene Autoren, welche an — stets darmgesunden — Erwachsenen ihre Untersuchungen anstellten, niemals einen Uebergang von Eiweisskörpern ins Blut constatiren konnten, gleichgültig, ob sie es oral oder, wie z. B. in jüngster Zeit Sternberg oder Hamburger, rectal verabreichten. Auch die Versuche an Kindern jenseits des Säuglingsalters oder an älteren Säuglingen schlugen durchwegs fehl; anders bei Neugeborenen während der ersten Lebensperiode: diese sind bekanntlich ausserordentlich empfindlich gegen die Art der Ernährung; obendrein sind ja fast alle Säuglinge, welche für derartige Untersuchungen (an Kinderkliniken, Säuglingsheimen etc.) zur Aufnahme kommen, in Folge der unzweckmässigen Ernährung magendarmkrank. Aehnlichen Umständen dürfte es zuzuschreiben sein, dass jene Autoren, welche magendarmgesunden Säuglingen mässige Eiweissmengen (1—2 ccm Eiereiweiss pro Kilogramm) verabreichten: Roemer, Salge, Hamburger und Sperk, keinen Uebergang artfremden Eiweisses durch die Darmwand wahrnahmen, Ganghofner und Langer hingegen in einer nicht minder sorgfältig ausgeführten Untersuchungsreihe fast regelmässig Eiweiss in der Blutbahn fanden, als sie ganz jungen Säuglingen (während der ersten Lebenswoche!) relativ grosse Eiweissmengen (20 ccm Eiereiweiss pro Kilogramm) einverleibten. Wir wissen nun aus unseren eigenen thierexperimentellen Untersuchungen (an Meerschweinchen, Kaninchen, Ziegen und Hunden), dass gerade während der allerersten Zeit die Thiere — vom Menschen ist übrigens dasselbe bekannt! — ausserordentlich empfindlich sind gegen die Fütterung mit artfremder Nahrung; man kann auf diese Weise künstlich mit absoluter Sicherheit eine acute Enteritis provociren. Bei solchen Eiweissfütterungen bei ganz jungen Säuglingen (die Fütterung wurde von Ganghofner und Langer oft sogar längere Zeit hindurch fortgeführt) kam also ein Darm zur Untersuchung, der, wie aus unseren Thierexperimenten hervorgeht, anderen physikalischen Gesetzen folgte als ein gesunder — daher das allen anderen Untersuchungen widersprechende Resultat. Wir brauchen nicht einmal so weit zu gehen wie Hamburger, der Reizerscheinungen der Schleimhaut durch artfremdes Eiweiss annimmt. Vielleicht genügt schon eine besonders hochgradige, ans Pathologische grenzende Verdauungshyperämie zur Erklärung der abnormen physikalischen Beschaffenheit der Darmwand. Die Arbeiten Moro's zeigen dasselbe

---

wirklich nicht thut. Unter physiologischen und pathologischen Bedingungen können zweifellos in lebendigen Membranen fein nuancirte Permeabilitätsveränderungen auftreten, die auf die darin sich abspielenden physikalischen Vorgänge einen nicht geringen Einfluss ausüben. Aber hierdurch hören die Vorgänge selbst nicht auf, rein physikalische zu sein."



Phänomen: in 22 Fällen fand er 2 mal Präcipitin für Kuhmilch in der Blutbahn — bei Kindern von 5—18 Wochen. Seine Untersuchungen waren grösstentheils an chronisch darmkranken Kindern, atrophischen Säuglingen, angestellt. Wir haben in unseren Thierexperimentan festgestellt, dass in der Zeit des Ueberganges einer acuten in eine chronische Enteritis der Magen und der Darm stellenweise grössere, stellenweise geringere Durchlässigkeit aufweisen als der gesunde, bis endlich bei entsprechend langer Dauer im gesammten Verdauungstractus die Darmmembran einen erhöhten osmotischen Widerstand ausübt; daher stammen die Unregelmässigkeiten, und, wie zu erwarten, fast durchwegs negativen Resultate Moro's (vergleiche auch Ganghofner's und Langer's Versuche an Säuglingen jenseits der ersten Lebenswoche!). Endlich muss noch besonders der schönen thierexperimentellen Arbeit von Uffenheimer gedacht werden, der bei verschiedenen Thierarten verschiedene Resultate verzeichnet: fütterte er neugeborene Meerschweinchen, so fand er in der Regel eine Undurchlässigkeit der Darmwand für Eiweisskörper, fütterte er hingegen neugeborene Kaninchen, so konnte er fast regelmässig eine Durchlässigkeit constatiren. Nun sind bekanntlich neugeborene Meerschweinchen bereits bedeutend weiter entwickelt als neugeborene Kaninchen, deren Darm während der ersten Zeit mehr und viel länger empfindlich gegen künstliche Ernährung ist. Wie wir aus unseren eigenen Beobachtungen wissen, entspricht etwa ein 3—4 Tage altes Meerschweinchen einem ca 14 Tage alten Kaninchensäugling, wenn wir die Empfindlichkeit des Magendarmcanales für artfremde Ernährung zum Maassstabe wählen. Uffenheimer selbst giebt übrigens an, dass er auch bei 3 „schwächlichen“ Meerschweinchen eines Wurfes eine Resorption von Eiereiweiss nachweisen konnte. Er denkt dabei an eine „hereditäre Schwäche des Intestinalcanales“ dieser Thiere. Die grosse Zahl unserer eigenen Versuche (über 100 Meerschweinchen) hat uns gelehrt, dass thatsächlich hier und da, besonders wenn das Mutterthier schwächlich, milcharm oder krank ist, was wir namentlich im strengen Winter beobachteten, mehrere Meerschweinchen eines Wurfes eine aussergewöhnliche, physikalisch nachweisbare Durchlässigkeit der Darmwand aufweisen; hierbei handelt es sich um Enteritiden an der Mutterbrust. Da wir die Gewichte unserer Versuchsthiere und Controlthiere von dem Tage der Geburt an täglich verfolgten, waren wir in der Lage, schon aus der Gewichtscurve, dem „klinischen“ Bilde, wenn der Ausdruck gestattet ist, vorherzusagen, ob ein Thier magendarmgesund oder -krank war.

Die Literaturangaben, die wir nothgedrungen etwas eingehender besprechen mussten, sprechen also von vornherein dafür, dass die Resorption von Eiweiss und Toxinen ausschliesslich bei Individuen zu Stande kommt, deren Magendarmcanal sich in einem pathologischen Zustande befindet; warum dies der Fall ist, darüber wollen wir nach Besprechung unserer eigenen Untersuchungen Aufschluss geben.

Wir provocirten durch künstliche Ernährung mit roher Kuhmilch bei unseren Versuchsthieren (meist neugeborenen Meerschweinchen oder Kaninchen, auch Hunden und Ziegen) eine acute Enteritis, tödteten in

Chloroformnarkose, Aethernarkose oder nur durch Entbluten gleichzeitig das erkrankte und ein gesundes Controlthier vom gleichen Wurfe. Dann wuschen wir den Darm gründlich aus und banden genau gleichlange homologe Darmabschnitte, meist Dünndarm, an einem Ende ab, am anderen banden wir ein am conisch zugespitzten Ende mit einer kleinen Olive versehenes, beiderseits offenes Glasröhrchen ein. Nun füllten wir mittelst Pipetten unter strengster Vermeidung des Ueberfliessens die zu untersuchenden Lösungen: Serum, Toxine, Fermente etc. in gleichen Mengen ein und liessen sie durch Einblasen von wenig Luft in die tiefsten Partien gelangen. Dann setzten wir — in der Regel 10 ccm — physiologischer Kochsalzlösung unter die senkrecht eingeklemmten Röhrchen, die wir so weit senkten, dass das Darmstück in seiner ganzen Ausdehnung in die Flüssigkeit eintauchte. Kurze Zeit nachher (2—3 Min.) wurde je eine Probe der Aussenflüssigkeit auf die Anwesenheit von präcipitablem Eiweiss, Agglutinin, Toxin, Hämolysin controlirt (je nach Maassgabe des Versuchs), um festzustellen, ob nicht bei der Manipulation des Einfüllens ein Versuchsfehler unterlaufen war, und um uns von der Dichtigkeit der Membranen zu überzeugen. Nun wurden in den später anzuführenden Zeiträumen Proben der Aussenflüssigkeit entnommen und auf diese Weise die Geschwindigkeit der Diffusion geprüft. Die Resultate zeigen die Protokolle:

Versuchsprotokolle und Untersuchungsmethoden.

Vor jedem Versuche überzeugten wir uns titrimetrisch von der abnormen Durchlässigkeit des kranken Darmes für Salze (KCl), dann erst füllten wir in die unmittelbar anschliessenden Abschnitte die zu untersuchenden Eiweisslösungen. Die Ergebnisse sind so typisch und regelmässig, dass die Wiedergabe einzelner Versuchsprotokolle genügt.

1. Versuch No. XXVII.

Zwei Meerschweinchen von einem Wurfe, eines bei der Mutter, das andere vom 2. Lebenstage an mit roher Kuhmilch aufgezogen.

Gewichte.

Datum 1909	Natürlich ernährtes Thier g	Künstlich ernährtes Thier g
2. 5.	70	Muttermilch 80
3. 5.	80	Kuhmilch 90
4. 5.	90	80
5. 5.	95	76
6. 5.	100	77
7. 5.	110	78
8. 5.	115	83
9. 5.	120	79
10. 5.	125	80

1. Probetitration mit KCl. (Homologe, gleichlange Abschnitte des Dünndarmes mit je 0,6 ccm n-KCl-Lösung gefüllt, in je 50 ccm destill. Wasser versenkt, Aussenflüssigkeit von 5 zu 5 Minuten gewechselt und mit $^{n}/_{10}$ $AgNO_3$ titrirt.)



Zeit in Min.	Natürlich ernährtes Thier.		Künstlich ernährtes Thier.	
	Verbrauchte $^{n}/_{10}$ $AgNO_3$ in ccm	Diffundirtes KCl in pCt. des jeweiligen Inhalts	Verbrauchte $^{n}/_{10}$ $AgNO_3$ in ccm	Diffundirtes KCl in pCt. des jeweiligen Inhalts
5 Min.	0,5	8,26	0,7	11,60
5 „	0,5	9,00	0,6	11,36
5 „	0,3	5,88	0,4	8,54
5 „	0,3	6,25	0,4	9,35
10 „	0,4	9,99	0,6	15,46
30 „	0,9	22,33	1,3	39,44
60 „	1,5	48,07	1,9	95,30

2. Durchlässigkeit für Eiweiss: In homologe, gleichlange Dünndarmabschnitte werden je 1 ccm Menschenserum eingefüllt, die Darmstücke in je 10 ccm physiologischer NaCl-Lösung versenkt und die Aussenflüssigkeit mit Hülfe der Präcipitation auf ihren Gehalt an Meerschweinchenserum in verschiedenen Zeitabschnitten geprüft. Das verwendete Präcipitin (Serum eines mit Menschenserum vorbehandelten Kaninchens) wurde zunächst in der Weise ausgewerthet[1]), dass je 0,5 ccm des Präcipitins zu 1 ccm entsprechender Verdünnungen von Menschenserum zugesetzt und gemischt wurden. Nach 24 Stunden wurde durch scharfes, 3 Minuten langes Centrifugiren in graduirten engen Glasröhrchen der Niederschlag zum Absetzen gebracht und konnte jetzt abgelesen werden. Wir erhielten bei der Auswerthung des Präcipitins folgende Niederschlagsmengen:

Je 1 ccm der Serumverdünnung	Präcipitin	Niederschlagsmenge
1 : 20 = 0,05 ccm	0,5	$^1/_{20}$ ccm
1 : 30 = 0,033 ccm	0,5	$^1/_{30}$ „
1 : 50 = 0,02 ccm	0,5	$^1/_{40}$ „
1 : 100 = 0,01 ccm	0,5	$^1/_{60}$ „
1 : 200 = 0,005 ccm	0,5	$^1/_{80}$ „
1 : 400 = 0,0025 ccm	0,5	$^1/_{160}$ „
1 : 800 = 0,00125 ccm	0,5	$^1/_{300}$ „
1 : 1600 = 0,0006 ccm	0,5	Kuppe

Die nach 1, $2^1/_2$ u. s. w. Stunden entnommenen Proben der Aussenflüssigkeit (je 1 ccm) wurden nun ebenfalls mit je 0,5 ccm des ausgewertheten Präcipitins versetzt und nach 24 Stunden in der oben erwähnten Weise abcentrifugirt. Aus der Niederschlagsmenge liess sich die in der untersuchten Flüssigkeit enthaltene Serummenge vergleichsweise schätzen, und durch Multiplication mit der jeweilig[2]) vorhandenen Gesammtmenge der Aussenflüssigkeit die Concentration des Serums in 1 ccm Aussenflüssigkeit berechnen.

1) Eine ausführlichere Beschreibung der zuerst von Schur verwendeten Methode siehe bei E. Pribram, Ueber die Schwankungen der Präcipitinreaction im gesunden und kranken Organismus. Diese Zeitschrift. 3. Bd. 1906. S. 28.

2) Da wir jedesmal 1 ccm zur Untersuchung entnahmen, sank nach jeder Entnahme die Flüssigkeitsmenge um 1 ccm, wir mussten also mit 10, 9, 8, 7, 6 multipliciren, um die in 1 ccm enthaltene Serummenge zu erhalten.

Entnahme von je 1 ccm nach Std.	Abgelesene Niederschlagsmenge.		Serumgehalt eines Cubikcentimeters der Aussenflüssigkeit		Gesammtmenge des in der Aussenflüssigkeit nachweisbaren Serums.	
	Gesund	Enteritis	Gesund	Enteritis	Gesund	Enteritis
1	0	Kuppe	0	ca. 0,0006	0	ca. **0,006**
$2\frac{1}{2}$	Kuppe	$\frac{1}{300}$	ca. 0,0006	0,001	**0,0054**	**0,009**
$5\frac{1}{2}$	$\frac{1}{300}$	$\frac{1}{80}$	0,001	0,005	**0,008**	**0,04**
8	$\frac{1}{160}$	$\frac{1}{60}$	0,0025	0,01	**0,0175**	**0,07**
22	$\frac{1}{80}$	$\frac{1}{30}$	0,005	0,033	**0,03**	**0,19**

Es ist demnach die Durchlässigkeit des enteritischen Darmes für Eiweiss eine recht erheblich grössere als die des gesunden.

3. Durchlässigkeit für Toxin (Tetanustoxin). Die Einfüllung des Tetanustoxins in die, wiederum gleichlangen, homologen, gründlich gereinigten Dünndarmstücke erfolgte unter peinlichster Sorgfalt, um eine Benetzung der Aussenfläche, Bindfäden etc. zu vermeiden, durch ein weites, unten zugespitztes, offenes Glasröhrchen. Das Toxin, von dem je 1 ccm einer 1proc. Lösung (= 0,01 g) eingefüllt wurde, tödtete 15 g schwere Mäuse in Mengen von 0,00001 g in längstens 48 Stunden. In diesem Versuche wurden — mangels anderer Thiere — durchwegs 10—12 g schwere Mäuschen verwendet, welche durch die erwähnte Dosis bereits nach 24 Stunden unter schwerstem Tetanus zu Grunde gehen, wie wir durch Controlversuche feststellten. Zur Injection wurde je 1 ccm Aussenflüssigkeit (physiologische Kochsalzlösung) entnommen; um sicher zu sein, dass alle Ligaturen fest waren, und um eine Verunreinigung der Aussenflüssigkeit auszuschliessen, wurde die erste Probe bereits nach 5 Minuten entnommen.

Prüfung der Aussenflüssigkeit (je 1 ccm) nach Std.	Beobachtung der Mäuse, die geimpft waren mit je 1 ccm Aussenflüssigkeit									
	des gesunden Darmstückes.					des enterischen Darmstückes.				
	24 Std.	36 Std.	48 Std.	3 Tage	4 Tage	24 Std.	36 Std.	48 Std.	3 Tage	4 Tage
Controle nach 5 Min.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1 Stunde	0	0	0	0	0	0	Tetanus, todt		—	—
2 „	0	0	0	0	0	Tetanus		todt	—	—
3 „	0	0	0	0	0	Tetanus	todt	—	—	—
4 „	0	0	0	†, kein Tetanus	—	Tetanus	todt	—	—	—
5 „	0	0	0	Tetanus	todt	Tetanus	todt	—	—	—
7 „	0	leichter Tetanus	todt	—	—	stirbt am Ende des 1. Tages an schwerstem Tetanus				
21 „	schwerster Tetanus, stirbt am Ende des 1. Tages!					stirbt in weniger als 24 Std. an Tetanus				

Wir sehen also auch hier die Durchlässigkeit des enteritischen Darmes gegenüber dem gesunden.

2. Versuch No. XXVII.

Von 3 Kaninchen eines Wurfes wird eines bei der Mutter gelassen, die beiden anderen vom 11. Tage an mit roher Kuhmilch ernährt.

Gewichtstabelle.
(Die Wägungen beginnen am 11. Tage nach der Geburt.)

Datum 1909	Kaninchen No. 1, natürlich ernährt. g	Kaninchen No. 3, künstlich ernährt. g	Kaninchen No. 4, künstlich ernährt. g
5. 4.	120	120	120
6. 4.	140	130	125
7. 4.	160	137	132
8. 4.	180	128	133
9. 4.	210	142	133
10. 4.	225	132	130
11. 4.	230	130	130
12. 4.	240	141	141
13. 4.	260	137	137
14. 4.	260	142	142
15. 4.	265	146	152
16. 4.	—	149	155
17. 4.	270	154	160
18. 4.	—	—	—
19. 4.	290	150	150

1. **Probetitration mit KCl** (Kaninchen No. 1 und 4). Dünndarm, je 4 ccm n = KCl eingefüllt, Aussenflüssigkeit 50 ccm, übrige Versuchsanordnung wie oben.

Zeit in Min.	Kaninchen No 1 (natürlich ernährt). Verbrauchte $^{n}/_{10}$ $AgNO_3$	Kaninchen No 1 (natürlich ernährt). Diffundirtes KCl in Procenten des jeweiligen Inhalts	Kaninchen No. 4 (künstlich ernährt). Verbrauchte $^{n}/_{10}$ $AgNO_3$	Kaninchen No. 4 (künstlich ernährt). Diffundirtes KCl in Procenten des jeweiligen Inhalts
5	3,1	7,74	13,5	33,74
5	1,4	5,23	7,1	26,81
5	1,1	3,14	5,2	26,81
45	4,8	14,17	12,6	88,77

2. Durchlässigkeit für Toxin 1 ccm Tetanustoxin (1 pCt.). Versuchsanordnung wie oben.

Prüfung der Aussenflüssigkeit (je 1 ccm) nach Std.	Beobachtung der Mäuse, die geimpft waren mit je 1 ccm Aussenflüssigkeit														
	des gesunden Darmstückes (Kaninchen No. 1).					des enterischen Darmstückes (Kaninchen No. 4).					des enterischen Darmstückes (Kaninchen No. 3).				
	24 Std.	36 Std.	48 Std.	3 Tage	4 Tage	24 Std.	36 Std.	48 Std.	3 Tage	4 Tage	24 Std.	36 Std.	48 Std.	3 Tage	4 Tage
Controle nach 3 Min.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1 Stunde	0	0	0	0	0	leichter Tetanus	schwer. Tetanus	todt	—	—	leichter Tetanus	Tetanus	todt	—	—
2 Stunden	0	0	0	0	0	Tetanus	todt	—	—	—	leichter Tetanus	Tetanus	todt	—	—
5 „	0	0	0	0	0	schwerst. Tetanus	todt	—	—	—	—	—	—	—	—
7 „	0	0	0	0	0	todt vor Ablauf v. 24 Std.	dasselbe Resultat b. Injection (1 ccm) der 10fachen Verdünnung der Aussenflüssigkeit!				—	—	—	—	—
22 „	0	0	leichter Tetanus	Tetanus	schwerer Tetanus (stirbt)	desgl.					todt vor Ablauf von 24 Std. (Tetanus)				



Wir finden also auch hier, entsprechend der schweren Enteritis, eine ganz enorme Durchlässigkeit des Darmes für Tetanustoxin bei beiden künstlich genährten Thieren.

3. Versuch No. XIV.

Ein Bock und eine Ziege, geworfen am 23. 3. 09; vom 4. Tage ab erhielt die Ziege ausschliesslich rohe Kuhmilch, der Bock blieb bei der Mutter.

Am 31. 3. wurden beide Thiere unter Chloroformnarkose entblutet, die Därme gründlich gewaschen und in der angegebenen Weise auf ihre Durchlässigkeit geprüft.

Gewichtstabelle.

Tag	Bock g	Ziege g
24. 3.	2100	1950
25. 3.	2000	1950
26. 3.	2000	2000
27. 3.	2000	2050 (Kuhmilch-dar-reichung)
28. 3.	2060	2060
29. 3.	2090	2060
30. 3.	2360	2060
31. 3.	2450	2100
	Glattes Fell, Beine dicht behaart, springt lebhaft umher.	Struppiges Fell, Behaarung spärlich, stellenweise Kahlheit, geringer Bewegungsdrang, Diarrhöen.

1. Prüfung des obersten Dünndarms (Duodenum) vom Ductus hepaticus abwärts. Durchlässigkeit für Crystalloide: Eingefüllt 9 ccm n-KCl, 50 ccm Aussenflüssigkeit, titrirt mit $^{n}/_{10}$ $AgNO_3$.

Aussenflüssigkeit gewechselt nach	Bock (natürlich genährt). Verbrauchte $^{n}/_{10}$ $AgNO_3$-Lösung in ccm	Ziege (künstlich genährt). Verbrauchte $^{n}/_{10}$ $AgNO_3$-Lösung in ccm
5 Min.	8,0	9,1
5 „	6,0	6,8
5 „	5,0	6,2
15 „	13,2	13,9
60 „	30,2	31,5

Aehnliche Resultate erhielten wir mit Zuckerlösungen, die an anderer Stelle mitgetheilt werden.

2. Durchlässigkeit für Toxin: Tetanustoxin, je 2 ccm (1 pCt.) in den Blinddarm eingefüllt, je 20 ccm physiologische Kochsalzlösung als Aussenflüssigkeit; Versuchsanordnung im Uebrigen wie oben.

Wir sehen in nachstehender Tabelle, wie in den Versuchen an kleinen Thieren, eine grosse Durchlässigkeit des enterischen Darmes für Toxin, trotz der relativ dicken Darmmembran. Durch einen Versuch an **menschlichen Därmen** (gleichaltriger Säuglinge) konnten wir uns überzeugen, dass die physikalischen Differenzen hier dieselbe Durchlässigkeit für Toxin bedingen, wie in den erwähnten Untersuchungen, wenn auch in Folge postmortaler Veränderungen (15—17 Stunden nach dem Tode) die Differenzen einigermaassen verwischt werden. Der Versuch zeigte, dass bei Untersuchung der Aussenflüssigkeit (Versuchsanordnung wie oben) nach 6 Stunden langer Osmose durch den gesunden Darm eine mit 1 ccm geimpfte Maus am 3. Tage an Tetanus starb, während die mit 1 ccm Aussenflüssigkeit des enteritischen Darmes geimpfte Maus bereits nach 24 Stunden unter den schwersten Tetanuserscheinungen einging.

Prüfung der Aussen-flüssigkeit (je 1 ccm) nach Std.	Beobachtung der Mäuse, die geimpft wurden mit je 1 ccm Aussenflüssigkeit									
	des gesunden Darmstückes (Bock).					des enterischen Darmstückes (Ziege).				
	24 Std.	36 Std.	48 Std.	3 Tage	4 Tage	24 Std.	36 Std.	48 Std.	3 Tage	4 Tage
Controle nach 10 Min.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1/2 Stunde	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1 „	0	0	0	0	0	0	leichter Tetanus überlebt			
2 Stunden	0	0	0	todt (kein Tetanus!)		leichter Tetanus	leichter Tetanus	Tetanus überlebt		
3 „	0	0	0	0	0	leichter Tetanus	Tetanus	Tetanus überlebt		
17 „	0	0	0	0	0	Tetanus	schwerer Tetanus	todt	—	—
20 „	0	0	0	0	0	Tetanus	moribund	todt	—	—
41 „	0	0	Tetanus	todt	—	schwerst. Tetanus	todt	—	—	—

4. Versuch No. XXXII.

Die Magen zweier Meerschweinchen, von denen das eine von der Mutter ernährt, das andere bei roher Kuhmilch aufgefüttert worden war, wurden — nach einer Probetitration mit n-KCl-Lösung auf ihre Durchlässigkeit für Labferment geprüft, und zwar in der Weise, dass je 5 ccm einer concentrirten Lablösung (Witte's Labpulver in warmem Wasser gelöst und filtrirt) in der oben mitgetheilten Weise durch ein Glasröhrchen in den Magen eingefüllt wurde. Als Aussenflüssigkeit wurde in diesen Versuchen rohe Kuhmilch verwendet (je 10 ccm), da wir uns überzeugt hatten, dass die Diffusion in eine eiweissreiche Aussenflüssigkeit bei Fermenten leichter erfolgt als die Diffusion in eiweissfreie Lösungen[1]). In kurzen, aus der Tabelle ersichtlichen Zeitintervallen wurde je 1 ccm der als Aussenflüssigkeit verwendeten Kuhmilch auf 37° erwärmt, um festzustellen, ob und in welchen Mengen das Labferment in die Milch übergegangen war.

Durchlässigkeit für Labferment
(Diffusion von je 5 ccm concentrirter Lablösung gegen 10 ccm Kuhmilch).

Prüfung der Kuhmilch (je 1 ccm) nach Min.	Beobachtung der Labgerinnung bei 37° C. bei Diffusion durch	
	den gesunden Magen	den kranken Magen
10	15 Min. bei 37° C. 30 „ „ „ 60 „ „ „ } unverändert.	15 Min. bei 37° C., vollständ. Gerinnung.
20	15 Min. bei 37° C. 30 „ „ „ 60 „ „ „ } unverändert.	2 Min. bei 37° C., vollständ. Gerinnung.
30	15 Min. bei 37° C., unverändert. 30 „ „ „ vollständ. Gerinnung.	Labt in der Kälte.
35	5 Min. bei 37° C., unverändert. 10 „ „ „ partielle Gerinnung.	Desgl.
40	3 Min. bei 37° C., Gerinnung.	Desgl.

1) Erhebliche Mengen des Fermentes werden von der colloidalen Membran (Magenwand) adsorbirt. Auffallender Weise fanden wir in einigen Labversuchen ein



5. Versuch No. XXXIV.

Dickdärme zweier Kaninchen, eines mit roher Kuhmilch ernährt, das andere bei der Mutter aufgezogen, mit je 2 ccm Diphtherieantitoxin (Serum des Pferdes Nixe, Aderlass vom 1. 6. 09, 220fach) gefüllt, je 10 ccm physiologische Kochsalzlösung als Aussenflüssigkeit, übrige Versuchsanordnungen wie in den früheren Versuchen.

Durchlässigkeit für Diphtherieantitoxin.

Prüfung der Aussenflüssigkeit (je 1 ccm) nach ... Std. dauernder Diffusion	Beobachtung der Meerschweinchen, die mit je 1 ccm der Aussenflüssigkeit nach Zusatz von 0,45 ccm Testtoxin Mc. Farland (= 1 Toxineinheit Ehrlich) injicirt wurden.	
	Aus der Aussenflüssigkeit des gesunden Darmstückes.	Aus der Aussenflüssigkeit des kranken Darmstückes.
1 Stunde	Meerschweinchen No. 23 (280 g), Tod innerhalb 24 Stunden.	Meerschweinchen No. 24 (280 g), Tod innerhalb 24 Stunden.
2 Stunden	Meerschweinchen No. 25 (290 g), Tod innerhalb 24 Stunden.	Meerschweinchen No. 26 (290 g), Tod am 2. Tage.
5 Stunden	Meerschweinchen No. 28 (290 g), 1. Tag: grosses Infiltrat (krank). 2. Tag: todt.	Meerschweinchen No. 29 (290 g), 1. Tag, 2. Tag, 3. Tag, 4. Tag } kleines Infiltrat (munter), überlebt.

Es sind also innerhalb 5 Stunden mindestens 10 Antitoxineinheiten durch den enteritischen Darm hindurchgewandert, während in 1 ccm der Aussenflüssigkeit nach dieser Zeit noch keine Antitoxineinheit nachweisbar ist.

Wir haben also gezeigt, dass artfremdes Serum, ferner Toxine, Hämolysine, Fermente und Antikörper durch den enteritischen Darm im Vitro-Versuche ausserordentlich viel rascher hindurch diffundiren als durch die gesunde Darmwand, wobei die Differenzen so gross sind, dass sie im Organismus von weittragender Bedeutung werden können. Es handelt sich dabei um Unterschiede von vielen Stunden, wobei neben der zeitlichen Differenz noch die Menge des diffundirten Colloids eine wesentliche Rolle spielen kann. Ohne hier auf die Bedeutung dieser Thatsache des Näheren eingehen zu wollen, sei nur darauf hingewiesen, dass die relativ rasche Diffusion des artfremden Eiweisses, ehe es noch abgebaut ist, schwere Ernährungsstörungen zur Folge haben kann[1]), wie dies unter andern auch Hamburger annimmt, dass die rasche Diffusion von Fermenten für den Organismus nicht gleichgültig sein kann, dass ferner die Diffusion von Toxinen und anderen Stoffwechselproducten der

---

dem in der Tabelle des 4. Versuchs (XXXII) entgegengesetztes Verhalten. In diesen Versuchen war die Differenz nie bedeutend, aber doch regelmässig. Es wäre denkbar, dass solche Differenzen auf den durch einfaches Ausspülen nicht zu entfernenden natürlichen Labgehalt des Magens zurückzuführen sind.

1) Die Wichtigkeit des längeren Aufenthaltes der Eiweisskörper im Darme besteht, wie wir aus den Untersuchungen von E. Freund (31) wissen, nicht allein darin, dass das Eiweiss in leichter resorbirbare Form gebracht wird, sondern vor Allem darin, dass hier „der erste und grösste Theil jenes dem Energiebedürfniss dienenden Eiweissabbaues vor sich geht, den man den Zellen des Organismus zuzuweisen pflegt."

Darmbakterien, insbesondere bei mit Enteritiden einhergehenden Epidemien (Cholera, Typhus, Dysenterie) geradezu die Lebensgefahr dieser Krankheiten bedingen kann, dass endlich die Diffusion von Hämolysinen, welche durch Darmbakterien oder Darmparasiten producirt werden, gelegentlich einer acuten Enteritis zu schweren Anämien führen kann, eine Annahme, welche ebenfalls in der Literatur bereits eifrige Vertreter hat (Grawitz). Endlich sei noch erwähnt, dass die Diffusion von Antikörpern durch den enteritischen Darm zu Versuchen ermuntert, bei acuten Enteritiden jene Experimente der rectalen Einverleibung, welche an darmgesunden Individuen ausgeführt wurden, zu wiederholen, da bei schweren Enteritiden tiefliegender Darmabschnitte (Dysenterie z. B.) vielleicht doch therapeutisch mit einer antitoxischen Therapie Resultate erzielt werden können.

Endlich wäre noch die Ursache der erwähnten Differenzen zu discutiren, da ja nur in dem Falle ein Rückschluss aus Versuchen an todtem Material auf vitale Vorgänge gestattet ist, wenn die nach dem Tode nach bestehenden Differenzen auf Veränderungen zurückzuführen sind, die im Leben vorhanden waren. Es soll hier nur andeutungsweise mitgetheilt werden, dass Quellungsunterschiede die Permeabilitätsdifferenzen bedingen. Je concentrirter das Membrancolloid in der Membran ist, umso undurchlässiger ist die Membran für wasserlösliche Colloide. Thatsächlich befindet sich der succulente, hyperämische Darm bei acuter Enteritis in einem anderen Quellungszustande als der gesunde Darm. Die Beweise für diese Quellungsdifferenzen wollen wir in einer späteren Publication bringen, hier mag es genügen, mitzutheilen, dass in erster Linie das Verhältniss der Eiweissmenge zum Wassergehalte der Darmmembran ausschlaggebend für die Permeabilitätsunterschiede ist. Dieses Verhältniss wird nach dem Tode noch längere Zeit unverändert beibehalten („Gedächtniss der Membran", Zangger) und bedingt die Unterschiede in der Durchlässigkeit des acut enteritischen und des gesunden Darmes.

Zusammenfassung:

1. Die von uns gelegentlich anderer Untersuchungen festgestellte Differenz der osmotischen Permeabilität des acut enteritischen und des gesunden Darmes für Crystalloide erstreckt sich auch auf wasserlösliche Colloide (Eiweisskörper, Toxine, Fermente).

2. Die von einer Reihe anderer Autoren (Ganghofner und Langer, Uffenheimer) constatirte Permeabilität des Darmes für Eiweiss, Toxine, während der ersten Lebensperiode dürfte auf die Erzeugung abnormer Verhältnisse in Folge der Fütterung mit artfremdem Eiweiss zurückzuführen sein.

3. Wenn die in vitro gefundenen Permeabilitätsdifferenzen auch in vivo vorhanden sind, so können sie einerseits zu schweren Ernährungsstörungen (Diffusion von Eiweisskörpern bevor die Verdauungsthätigkeit den Höhepunkt erreicht hat, Diffusion von Fermenten), andererseits zu schweren Intoxicationen (Toxin- und Hämotoxindiffusion) Anlass geben.

4. Die Ursache der Permeabilitätsunterschiede zwischen der gesunden und acut enteritischen Darmwand für Colloide ist in ihrem verschiedenen Quellungszustande zu suchen.

Literatur.

1) v. Behring, Tuberculoseentstehung, Tuberculosebekämpfung und Säuglingsernährung. Beiträge z. exper. Therapie. 8. Berlin 1904. — Vergl. auch Vortrag in d. 75. Vers. d. Naturf. u. Aerzte in Kassel 1903.
2) Römer, Untersuchungen über die intrauterine und extrauterine Antitoxinübertragung von der Mutter auf ihre Descendenten. Berl. klin. Wochenschr. 38. 1901. No. 46.
3) Ganghofner und Langer, Ueber die Resorption genuiner Eiweisskörper im Magendarmcanal neugeborener Thiere und Säuglinge. Münch. med. Wochenschr. 1904. No. 34. S. 1497.
4) Hamburger und Sperk, Biologische Untersuchungen über die Eiweissresorption vom Darm aus. Wien. klin. Wochenschr. 1904. No. 23.
5) Moro, Untersuchungen über Kuhmilchpräcipitin im Säuglingsblute. Münch. med. Wochensch. 1906. No. 46. S. 214 u. 2383.
6) Uffenheimer, Experimentelle Studien über die Durchgängigkeit der Wandungen des Magendarmcanals neugeborener Thiere für Bakterien und genuine Eiweissstoffe. Berlin 1906. (Verlag Oldenburg).
7) Hamburger und Monti, Ueber Antitoxinresorption vom Rectum aus. Münch. med. Wochenschr. 1908. No. 31.
8) Sternberg, Ueber die Erzeugung von Antikörpern durch rectale Einverleibung der Antigene und über die Resorption rectal eingebrachter Antikörper. Wien. klin. Wochenschr. 1908. No. 20.
9) Dubrunfaut, Note sur l'osmose et les applications industrielles. Compt. rend. sc. 41. 1859. p. 834 und 63. 1860. p. 838 u. 994.
10) Schumacher, Ueber Membrandiffusion. Pogg. Ann. 110. 1860. S. 337.
11) Zott, Ueber die relative Permeabilität verschiedener Diaphragmen und deren Verwendbarkeit als dialytische Scheidewände. Wied. Ann. d. Physik. Bd. 27. 1886. S. 229.
12) Grosline, Contribution to medical researches. Am. Arb. 1903. p. 390 (cit. nach Zangger, l. c.).
13) Lehmann, Ueber Trennung von Farbstoffen durch Diffusion. Chem. Centralbl. 1907. 1. S. 861 und Zeitschr. f. physikal. Chemie. 1907. 57. S. 718.
14) Marino, cit. nach Stoffel, Diffusionserscheinungen in festen Colloiden. Inaug.-Diss. Zürich 1908.
15) Bechhold, Colloidstudien mit der Filtrationsmethode. Zeitschr. f. phys. Chem. 60. 1907. S. 257 und Zeitschr. f. Chemie und Ind. d. Colloide. II. 1907. S. 3.
16) Creudiroupolis und Ruffer, Diffusion von Pyocyaneustoxin. Compt. rend. biol. 52. p. 1009. 1900.
17) Arrhenius und Madsen, cit. nach Arrhenius, Immunochemie. Leipzig. 1907.
18) Fermi und Pernossi, Ueber die Enzyme. Zeitschr. f. Hyg. 18. 111. 1894.
19) Eijkmann, Ueber Enzyme bei Bakterien und Schimmelpilzen. Centralbl. f. Bakt. 29. 841. 1901.
20) Spiro, Ueber physikalische und physiologische Selection. Strassburg. 1897.
21) Derselbe, Hofmeister's Beitr. 1903. S. 315 und 1904. S. 68.
22) Chodschajeff, Arch. de physiol. normal et path. 1898 (cit. nach Zangger).



23) Philippson, Pepsindiffusibilität. Hofmeister's Beitr. 1898. 1. S. 82.
24) Dauwe, Ueber die Absorption der Fermente durch Colloide. Ebendas. 1905. 6. S. 426.
25) van de Velde, Ueber die Diffusion von Enzymen durch Cellulosemembranen. Biochem. Zeitschr. 1906. 1. S. 408.
26) Craw, On the filtration of crystalloids and colloids through gelatine, reference to the behaviour of haemolysins. Proceed. royal soc. London. 1906. 77. p. 311 und Zeitschr. f. physikal. Chemie. 52. S. 572.
27) Flexner und Noguchi, Der Einfluss von Colloiden auf die Diffusion von Hämolysinen. Journ. of exp. Medicine. 8. p. 547.
28) Röver, Studien über die elektrische Endosmose von Gerbsäurelösungen durch thierische Häute. Wied. Ann. 1896. 57. S. 397.
29) Iscovesco, Transport des colloïdes à travers des colloïdes et des lipoides. Compt. rend. biol. 1907. 62. p. 625.
30) Zangger, Ueber Membranen und Membranfunctionen. Ergebn. d. Physiol. 1908. (Ausführliche Literatur.)
31) E. Freund, Ueber den Ort des beginnenden Eiweiss-Abbaues im gefütterten und hungernden Organismus. Diese Zeitschrift. 1907. Bd. 4.



XVII.

Zur Methodik der Eisenbestimmung im Blute.

Von

Dr. **Adolf Jolles** (Wien).

In Band VI Heft 2 dieser Zeitschrift hat J. Plesch eine Arbeit über „Hämodynamische Studien" veröffentlicht, in der er auf S. 434 meine Methode zur quantitativen Bestimmung des Eisens im Blute mittelst des „klinischen Ferrometers" einer kritischen Besprechung unterzieht. Der Verfasser glaubt zu dem Resultate gelangt zu sein, dass meine Methode für die Zwecke der Praxis nicht geeignet ist. Die Experimente, die er zum Beweise seiner Ansicht anführt, rechtfertigen aber keineswegs den Schluss, zu welchem der Verfasser gelangt ist. Plesch stellte nämlich Untersuchungen an Rhodaneisen-Lösungen an, um deren Verwendbarkeit für colorimetrische Bestimmungen festzustellen, da er eine neue Methodik der Eisenbestimmung mit seinem sogenannten „Chromophotometer" ausarbeiten wollte. Selbstverständlich führte ihn dieser Weg zu Misserfolgen. Das war auch leicht vorauszusehen. Ich brauche nur auf die Versuche von Schwenkenbecher[1]) hinzuweisen, der zu gleichen Ergebnissen gelangt ist, und die mir ja seit langer Zeit bekannt sind. Auf diese Thatsachen habe ich ja bei der Methodik des klinischen Ferrometers speciell Rücksicht genommen. Eine in echtem Sinne colorimetrische Analyse des Eisenrhodanates ist deshalb unzulässig, weil die Intensität der Färbung dem Eisengehalte nicht proportional ist. Dies ist der Grund, warum der Apparat von Plesch, der nichts anderes als ein gewöhnliches Colorimeter darstellt, für die Bestimmung des Eisens unbrauchbar ist. Wenn man Eisen aus der Rhodanatfärbung bestimmen will, so kann man dies ausschliesslich auf empirischem Wege durchführen. Das war auch der Grund, der mich veranlasste, meine ursprünglich rein colorimetrische Methode zu verlassen und das „klinische Ferrometer" auf rein empirischem Wege zu construiren. Bei demselben entspricht jeder Eisenconcentration eine bestimmte Skala im Glaskeile, so dass ein Versuchsfehler bei der Anwendung des Glaskeiles ausgeschlossen ist. Es braucht gar nicht hervorgehoben zu werden, dass dasjenige, was einmal empirisch festgestellt wird, für alle anderen Fälle ceteris paribus Anwendung finden kann. Aus dieser Thatsache

1) Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. LXXV. S. 480.



geht doch klar hervor, dass ich aus der Proportionalität der Färbung mit dem Eisengehalte bei der Construction des Apparates gar keinen Schluss gezogen habe. Merkwürdig ist nur, dass Plesch, den die Versuche gelehrt haben, dass sein „Chromophotometer" für die Zwecke der Eisenbestimmung unbrauchbar ist, meinen Apparat beanstandet.

Wenn zahlreiche Untersuchungen und genaue Uebereinstimmungen, zu welchen verschiedene Forscher bei der Anwendung einer Methode gelangen, einen Beweis für die Güte dieser Methodik bilden, so trifft dies bei meiner Methodik zu.

Es haben mit dem „klinischen Ferrometer" Boetzelen[1]), Oppenheim und Löwenbach[2]), Mitulescu[3]), Deganello[4]), David[5]) nicht nur wissenschaftlich gearbeitet, sondern vorerst kritisch die Anwendung des Ferrometers überprüft und den Apparat für einwandfrei befunden.

Herr Plesch hingegen hat nicht eine einzige Bestimmung mit dem „klinischen Ferrometer" ausgeführt, und die Autoren, die er auch gegen mich heranzieht, haben ebenfalls meine Methodik niemals angewendet. Deren theoretische Begründung für die Mangelhaftigkeit meiner Methodik beruht ausschliesslich darauf, dass eine colorimetrische Bestimmung der Eisenrhodanatlösung unzulässig sei, weil mit der Verdünnung die Intensität der Farbe nicht proportional abnimmt. Die Methodik des „klinischen Ferrometers" ist aber, wie ich nochmals betonen muss, keine echte colorimetrische Bestimmung, sondern eine rein empirische Methode. Demzufolge ist mein Apparat vom theoretischen Standpunkte unangreifbar und muss ausschliesslich praktisch nachgeprüft werden.

---

1) Münch. med. Wochenschr. 1901. No. 9.

2) Deutsches Archiv f. klin. Med. 1903.

3) Centralbl. f. inn. Med. 1904. No. 6.

4) Il rapporto tra ferro ed emoglobina etc. Atti del Reale Instituto Veneto di scienze, lettere ed arti. 1904. T. LXII.

5) Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 94.

XVIII.

Zur functionellen Darmdiagnostik.

Bemerkungen zu der Arbeit von Th. Brugsch, „Experimentelle Beiträge zur functionellen Darmdiagnostik.“ Diese Zeitschrift. Bd. 6. 1909. S. 326.

Von

Prof. Dr. **Adolf Schmidt** (Halle a. S.).

Die Arbeit von Brugsch ist unternommen in dem Bestreben, „die Kenntniss der functionellen Darmdiagnostik durch experimentelle Grundlagen zu vertiefen“. Offenbar hält also der Verfasser die bisherigen Ergebnisse der Darmfunctionsprüfung nicht für befriedigend, sie befinden sich nach seiner Ansicht sogar „erst in den ersten Entwicklungsstadien“. Ich stimme ihm gern darin zu, dass dieses Capitel der klinischen Diagnostik, dem ich einen grossen Theil meiner wissenschaftlichen Arbeit gewidmet habe, noch in vieler Beziehung erweiterungsbedürftig ist, und ich begrüsse mit Freuden das fortschreitende Interesse der klinischen Forschung an dem Gegenstande. Ich kann indes meine Zweifel darüber nicht unterdrücken, ob der von Brugsch gewählte Weg zur Vertiefung unserer Kenntnisse, nämlich der des Hundeexperimentes, der richtige ist. Im groben — sagt Brugsch — kann man auch beim Menschen Darmmotilität und Resorption feststellen, nicht aber die Secretion, speciell nicht die Betheiligung der einzelnen Secrete (des Bauchspeichels, des Darmsaftes und der Galle) an dem Verdauungsprocess. Das sei nur möglich durch Vergleiche mit dem Thierexperiment. Gewiss, das Thierexperiment ist für manche hierher gehörige Fragen unentbehrlich, aber ich möchte gerade umgekehrt glauben, dass es uns wohl im groben über den Typus gewisser Störungen auf dem Gebiete der Secretion (Ausfall von Pankreassaft oder Galle für die Verdauung) orientiren kann, dass es aber durchaus versagt, wenn es sich um die feineren functionellen Störungen in dem Zusammenarbeiten der verschiedenen secretorischen Factoren handelt, oder um die Combination secretorischer Störungen mit motorischen, excretorischen und anderen, wie sie uns beispielsweise in den verschiedenen Arten der Verstopfung und Durchfälle täglich bei unseren Patienten entgegentreten. Gerade für diese feineren Störungen der Darmthätigkeit, deren Erforschung bisher auf Schwierigkeiten stiess, ist die Darmfunctionsprüfung ausgebaut worden und hat auch ihre Berechtigung in der Abgrenzung bisher unbekannter Krankheitsbilder dar-

gethan. Die Verdauung des Hundes lässt sich ebensowenig wie die des Kaninchens mit der des Menschen auf eine Stufe stellen; um nur eines hervorzuheben, vermag der Hund zwar Knochen, aber nur in sehr beschränktem Maasse Cellulose zu verdauen, während der Mensch mit Knochen nicht gut fertig wird, dagegen Cellulose oft in sehr erheblichem Umfange zu lösen vermag. In der That beschränken sich denn auch die Ergebnisse der Hundeversuche Brugsch's auf eine Bestätigung und Vervollständigung der im Grossen und Ganzen schon bekannten Verdauungsausfälle nach Ausschaltung der grossen Verdauungsdrüsen; darüber hinaus, insbesondere was die diagnostische Seite der selbstständigen Darmstörungen betrifft, geben sie uns nichts Neues.

Ich will aber damit den absoluten Werth der Brugsch'schen Experimente und Reflexionen durchaus nicht herabsetzen. Ist es an sich schon erwünscht, auch am Hunde experimentell zu erweisen — was für den Menschen durch klinische Beobachtungen bereits über alle Zweifel erhoben war — dass der Verschluss der Ausführungsgänge oder partielle Schädigung (Zerstörung) des Pankreas keine resp. nur minimale Störungen der Nahrungsausnutzung im Gefolge haben, so erblicke ich in der Verfolgung der unter diesen Umständen vor sich gehenden Verdauung durch den Darmcanal hindurch und in ihrem Vergleich mit normalen Verhältnissen eine werthvolle Erweiterung unserer Kenntnisse und erkenne auch ihre Bedeutung für das Verständniss der menschlichen Pathologie rückhaltlos an. Was speciell den Verschluss der Pankreasausführungsgänge betrifft, so wird er in so vollkommener Weise, wie wir ihn im Thierexperiment ausführen können, in der menschlichen Pathologie nur sehr selten zur Beobachtung kommen, und es ist deshalb wichtig zu wissen, dass die Verdauungsstörungen dennoch in beiden Fällen sich gleich verhalten. Sie treten erst in die Erscheinung, wenn durch secundäre Induration das Drüsengewebe bis auf geringe Reste vernichtet ist und bleiben dann immer noch verhältnissmässig gering gegenüber den Fällen totaler Zerstörung des Organs. Brugsch lässt als „klinisch gut beobachtete“ Fälle von Steinverschluss nur 3 in der Literatur vorhandene Beobachtungen gelten (von Fr. Müller, Gigon und Keuthe) und zwar, weil sie allein mehr oder minder vollständige Zahlenangaben über die Nahrungsausnutzung enthalten. Für den, der auch Krankengeschichten ohne chemische Analyse der Nahrung und des Kothes gelten lässt, — ich komme auf die Ueberschätzung der chemischen Kothanalyse für die functionelle Darmdiagnostik noch zurück — werden die folgenden hierher gehörigen Fälle (ein Steinverschluss mit unvollständiger Cirrhose und eine primäre vollständige Cirrhose) Interesse haben:

1. Herm. L., 48 Jahre, Restaurateur, beobachtet vom 23. 11. 02 bis 11. 1. 03 im Friedrichstädter Krankenhaus zu Dresden.

Seit mehreren Jahren im Frühjahr Husten. Vor 3 Jahren zuerst Zucker constatirt (3—4 pCt.). War bisher stets unter ärztlicher Aufsicht, doch konnte der Zucker nicht zum Verschwinden gebracht werden. Abgemagerter kleiner Mann von 50 kg Gewicht. Mässige Fieberbewegungen, trockene Haut, rechte Lungenspitze stark tuberculös verändert (Verdichtungen mit Zeichen von Höhlenbildung), linke Spitze nur wenig. Herz ohne Befund. Milz und Leber nicht vergrössert. Reflexe vorhanden. Im



Urin kein Eiweiss, aber Anfangs 7,4 pCt. Zucker, später (bei 75 g Kohlehydraten in der Nahrung) 1—2 pCt. bei einer Urinmenge von durchschnittlich 1500 ccm. Appetit gut. Stuhlgang anfangs verstopft, später täglich einmal, gelegentlich zweimal. Derselbe ist (bei gemischter Kost) breiig, fettglänzend und von saurer Reaction. Makroskopisch: keine Fleischreste, auch kein Bindegewebe, nur vereinzelte Pflanzenreste. Mikroskopisch: kein Neutralfett, aber reichliche Fettsäure- und Seifennadeln, viele grosse Muskelbruchstücke, keine Stärkereste. Mit Sublimat Rothfärbung. Vereinzelte kleine Schleimfäden. Kernprobe negativ. Sectionsergebniss: Lungentuberculose mit Cavernen im rechten Oberlappen. Der Duct. Wirsungianus (es ist nur einer aufzufinden) völlig verlegt durch Steinconcremente, welche leicht zerbröckeln. Das Pankreas ist schwierig indurirt und enthält nur noch spärliche Reste von Drüsengewebe. Pfortaderthrombose (offenbar sub finem eingetreten) mit starker Füllung der zuführenden Gefässe. Tuberculose einer grösseren Anzahl mesenterialer Lymphdrüsen.

Der Steinverschluss hatte hier zur Induration des bei weitem grössten Theiles der Drüse geführt. Es bestand Glykosurie. Dennoch waren die Verdauungsstörungen gering: breiiger Stuhl, trotz gemischter Kost keine makroskopischen Fleischreste, nur mikroskopisch vermehrte Muskelbruchstücke. Kernprobe negativ. Dagegen deutlich vermehrter Fettgehalt, der aber zum Theil auch durch die Tuberculose der mesenterialen Lymphdrüsen erklärt werden kann.

2. Excellenz von R., 57 Jahre, beobachtet 1. 4. bis 21. 9. 03 in Dresden.

Im Jahre 1866 Schuss in den Rücken, wodurch vorübergehende Blasen- und Mastdarmschwäche bedingt wurde. Stets nervös. Seit einigen Monaten Schmerzen in der Magengegend, Abmagerung, schlechter Appetit. Im Mageninhalt reichliche Säure nachgewiesen. Seit einigen Tagen Durchfall. Sehr magerer Mann, Herz und Lungen ohne Befund, Leber und Milz nicht fühlbar. Magen nicht druckempfindlich, nicht vergrössert, nach Probefrühstück noch ziemlich viel Inhalt, gut verdaut. GA = 71, freie HCl = 45. Keine Milchsäure. Appetit leidlich, Stuhlgang dünnbreiig, sauer, enthält bei sehr vorsichtiger Diät makroskopisch keine Nahrungsreste, mikroskopisch viele grosse Muskelfasern und Fettnadeln. Bei einer späteren Untersuchung finden sich im Stuhlgang, nachdem ausser wenigen Eiern, Chokolade und Porterbier nur gekochter Schinken mit Makkaroni genossen waren, makroskopisch sowohl Fleisch- wie Makkaronireste wieder. Der Stuhl enthält keinen Schleim, gährt aber und reagirt sauer. Zunehmende Abmagerung. Im August Aufenthalt in Dr. Wegele's Curanstalt in Königsborn. Daselbst exquisite Fettstühle und leichter Icterus constatirt, und eine Verhärtung in der Magengegend (Pankreastumor?) constatirt. Im October: Säckchenprobe positiv (sämmtliche Kerne erhalten), Stuhlgangbefund wie früher. Niemals Zucker im Urin. Ausserordentliche Abmagerung. Sectionsergebniss: Das Pankreas nicht verkleinert, aber vollständig cirrhotisch (nirgends, auch bei mikroskopischer Untersuchung, Drüsenreste mehr zu finden, höchstens kann man von einigen Zelloasen sprechen). Erweiterte Gänge, aber keine Steine darin. 2—3 kleine, kirschkerngrosse Abscesse. Gallenblase gross, schwer ausdrückbar. Leber etwas verkleinert, hart. Sonst kein pathologischer Befund.

Hier findet sich also eine vollständige Cirrhose des Pankreas ohne Verschluss der Ausführungsgänge, keine Glykosurie, hochgradige Störungen der Nahrungsausnutzung: Fettstühle, makroskopische Nahrungsreste (Fleisch, Makkaroni), Gährung. Säckchenprobe positiv. Aeusserste Abmagerung. Entwicklung und Ablauf des ganzen Leidens im Verlauf etwa eines Jahres.

Die beiden Fälle sind typisch für das verschiedene Verhalten bei

völliger (primärer) Cirrhose und bei unvollständiger Cirrhose in Folge von Steinverschluss des Ductus Wirsungianus. Solange noch Drüsengewebe vorhanden ist, bleiben die Verdauungsstörungen gering. Ist alles zu Grunde gegangen, so werden sie auffällig. Das ist verständlich durch die compensatorische Mehrleistung kleiner erhaltener Drüsenreste, welche so gross sein kann, dass sie für längere Zeit die Function des ganzen Organs übernehmen kann. Dasselbe beobachteten wir ja bei der Leber. Schwieriger und bisher noch nicht gelöst ist die Frage, warum der Verschluss der Ausführungsgänge des Pankreas so gänzlich bedeutungslos für die Verdauung ist, während doch bei der Galle die Behinderung des Abflusses genau so wirkt, als wäre überhaupt keine Galle gebildet? Zwei Möglichkeiten liegen hier vor: Ueberwanderung der Fermente auf dem Blut- oder Lymphwege in den Darm und Fernwirkung des noch erhaltenen Drüsengewebes auf den Darm.

Die erstere Annahme kann a priori nicht von der Hand gewiesen werden: auch die Galle tritt ja bei Stauung in das Blut. Brugsch hat nach Unterbindung der Pankreasgänge beim Hunde dreimal mit negativem Erfolge das Blut resp. das Blutserum auf Trypsin und Trypsinogen untersucht und glaubt damit die Möglichkeit der Blutüberwanderung definitiv ausgeschaltet zu haben, zumal auch im Darminhalt der Thiere keinerlei tryptische Wirkung nachgewiesen werden konnte. Es wäre erwünscht, dass Brugsch die fraglichen Blutuntersuchungen ausführlicher mitgetheilt hätte. Das Vorhandensein von Antitrypsin, das er ausdrücklich hervorhebt, spricht nicht gerade gegen das Hineingelangen von Trypsin ins Blut, und man muss doch auch damit rechnen, dass das Ferment von den zelligen Elementen fixirt wird. Immerhin theile ich die Auffassung von Brugsch, dass die Annahme der Blutüberwanderung bisher jeder sicheren Grundlage entbehrt, und schliesse mich auch seiner Kritik des Burkhardt'schen Versuchs an. Der Verlust des Pankreassaftes aus dem Körper kann recht wohl noch in anderer Richtung dem Organismus schaden, als nur in der Richtung der Fermententziehung.

Aber auch die zweite Annahme — die Fernwirkung des erhaltenen Drüsengewebes auf den Darm — steht noch auf schwachen Füssen. Der Beweis, den Brugsch und Pletnew dadurch geführt zu haben glauben, dass sie nach Pankreasexstirpation eine (manchmal erhebliche) Verschlechterung der gesammten Magenthätigkeit (der secretorischen und motorischen) feststellten, ist doch kein Beweis. Das würde er erst, wenn sie hätten zeigen können, dass diese Störung nach Einpflanzen eines Pankreasstückes unter die Haut wieder verschwindet. Ueberdies ist die Pankreasexstirpation ein schwerer Eingriff, der sehr wohl Veränderungen in den Circulations- und Bewegungsverhältnissen des Magens nach sich ziehen kann. Es ist deshalb auch verfrüht, wenn Brugsch seine Experimente zur Erklärung dafür heranziehen will, dass bei Pankreascarcinom manchmal eine secretorische Minderleistung des Magens gefunden wird.

Ueberhaupt schreibt Brugsch dem Carcinom des Pankreas im Vergleich zu anderen anatomischen Erkrankungen des Pankreasgewebes (Cysten) eine besondere schädigende Wirkung zu. Während diese ent-



sprechend den Verhältnissen bei der partiellen Exstirpation der Drüse erst dann nennenswerthe Resorptionsstörungen im Gefolge haben, wenn mehr als $^1/_3$ des Drüsengewebes vernichtet ist, sollen Carcinome des Pankreas schon früher dazu führen, und zwar auf dem Wege einer functionellen Schädigung der ganzen Drüse, also auch des noch nicht ergriffenen Theiles. Pankreascarcinome ohne schwere Resorptionsstörung kommen nach Brugsch überhaupt nicht vor.

Meine eigenen Erfahrungen widersprechen dem. Seitdem ich systematisch jeden Kranken mit Verdauungsstörungen mittelst Probediät untersuche (seit etwa 6—7 Jahren), habe ich wiederholt Pankreascarcinome, sogar recht ausgedehnte, auf dem Sectionstisch gesehen, wo während des Lebens vergeblich auf Ausnutzungsverluste gefahndet worden war. Speciell bei Carcinomen der Gallenblase, die ja häufig in den Pankreaskopf hineinwuchern, habe ich immer darauf geachtet, ob neben der Fettlienterie Fleischreste in den Faeces erschienen, und auf Grund des negativen Befundes mehrfach die secundäre Pankreaserkrankung klinisch fälschlicher Weise abgelehnt. Leider habe ich nur über den folgenden Fall, der aber immerhin bezeichnend ist, Notizen zur Hand.

3. Max G., 41 Jahre, Schlosser, beobachtet in Dresden, August 1903 und die folgenden Monate.

Seit 20 Wochen Gelbsucht, allmählig an Stärke zunehmend. Schmerzen in der Lebergegend, Abmagerung, in letzter Zeit Durchfall. Abgemagerter Mann, hochgradiger Icterus. Stuhlgang nach Probediät: reichlicher, dickbreiiger Fettstuhl, Reaktion sauer. Sublimatprobe giebt keinerlei Veränderung der Färbung (completter Gallenabschluss). Kein Schleim. Mikroskopisch Fettsäure- und Seifennadeln, anscheinend auch Neutralfettpfropfen. Reichliche Muskelbruchstücke. Säckchenprobe negativ (Kerne sämtlich verdaut). Leber erheblich vergrössert und hart, Gallenblase deutlich als Tumor fühlbar. Obwohl der Verdacht auf Carcinom der Gallenblase bestand, wurde eine Operation vorgeschlagen. Dieselbe ergab ein Carcinom, offenbar ausgegangen von der Papilla vateri, übergreifend einerseits auf die Gallenblase, andererseits auf den Pankreaskopf. Es wurde eine Gallenblasendarmfistel angelegt. Nach Verheilung der Operationswunde wurde der Kranke auf die medicinische Abtheilung zurückverlegt und verfiel unter zunehmender Kachexie. Der Stuhlgang, jetzt sehr reichlich, war dickbreiig, enthielt Gallenfarbstoff (Hydrobilirubin), aber bereits makroskopisch erkennbares Neutralfett. Reaction sauer. Makroskopisch erkennbare Fleischreste, keine Gärung. Eine neue Säckchenprobe ergiebt jetzt ein positives Resultat, indem die Kerne jetzt zum grössten Theil deutlich erhalten geblieben sind. Auf Wunsch Entlassung.

Also hier war Anfangs, als das Carcinom erst einen Theil, und zwar den Kopf des Pankreas ergriffen hatte, die Verdauung des Fleisches, die hier allein für die Beurtheilung der Pankreasfunction in Betracht kommt, noch eine genügende (keine makroskopischen Fleischreste). Erst später, beim Fortschreiten der Erkrankung, traten makroskopische Fleischreste und Neutralfett im Stuhlgang auf. Damit parallel ging die Kernverdauung: Anfangs negativer, später positiver Ausfall der Säckchenprobe.

Mir ist übrigens die Auffassung Brugsch's von der functionellen Schädigung der secretorischen Function des Pankreas durch umschriebene Carcinomentwickelung insofern interessant, als er damit im Princip die Möglichkeit einer functionellen Pankreasachylie, welche ich durch klinische



Beobachtungen genügend sichergestellt zu haben glaube (1), zugiebt. Brugsch meint allerdings, dass diese meine Beobachtungen „wenigstens bis zu einem gewissen Grade auch unter die Darmsecretionsstörungen zu rechnen seien". Er glaubt sich dazu berechtigt, weil die von mir angegebene Kernprobe zur Erkennung einer pankreatischen Secretionsinsufficienz unzuverlässig sei. Ich muss deshalb noch einmal auf die Probe eingehen.

Ihre Grundlage hat diese Probe in Versuchen, welche ergeben hatten, dass der Magensaft die Kerne frischer Gewebsstücke innerhalb der gewöhnlichen Einwirkungszeit (2—24 Stunden) nicht verdaut, während der Pankreassaft sie verdaut (2). Unter Verdauung verstand ich dabei das Verschwinden im mikroskopischen Präparat unter Anwendung der üblichen Färbemittel. Was den Darm betrifft, so habe ich specielle Versuche mit Darmsaft nicht gemacht. Dass er an sich (bei Abwesenheit von Pankreassecret) die Kerne nicht löst, schloss ich einmal daraus, dass Pankreasexstirpation beim Hunde die Kernverdauung aufhebt [Wallenfang (3)], sodann aus zahlreichen klinischen Beobachtungen an Patienten mit schweren Darmstörungen (Dünndarmdiarrhöen, Tuberculose, Typhus), bei welchen eine Schädigung der Dünndarmsecretion angenommen werden konnte. Diese Patienten zeigten stets eine gute Kernverdauung. Nur bei Kranken mit Darmamyloid habe ich dreimal die Kernverdauung gestört gefunden, und das mit der allzu schnellen Passage der Speisen durch den Darm, die keine genügende Zeit für die Darmverdauung liess, erklären zu müssen geglaubt. Seitdem ich mich aber bei Sectionen davon überzeugt habe, dass bei Darmamyloid sehr häufig auch das Pankreas amyloid entartet ist, muss man auch in diesen Fällen an eine gestörte Pankreasfunction denken.

Brugsch behauptet nun zunächst, dass die physiologischen Grundlagen der Probe unrichtige seien, indem sowohl für den Magensaft wie für den Darmsaft nachgewiesen sei, das sie Nucleine lösen, und citirt zum Beweis dessen einerseits Umber, andererseits Gumrich und Araki. Umber (4) hat Nucleoproteid aus dem Pankreas dargestellt und der Einwirkung von Pepsinsalzsäure und Trypsinlösung unterworfen. Während letztere innerhalb dreier Tage von 10 g etwa $^3/_4$ auflösten, löste die Pepsinsalzsäure innerhalb 4 Tagen nur wenig, es bedurfte 5 Wochen Zeit, um 10 g bis auf 1 g zu lösen. Wenn also auch Pepsinsalzsäure Nucleoproteide löst, so thut sie es jedenfalls viel langsamer als Trypsinlösung, und es widersprechen Umber's Ergebnisse durchaus nicht meinen Erfahrungen, wonach die Gewebskerne nach 24stündiger Magensafteinwirkung noch erhalten und färbbar sind*). Ueberdies kann man die chemische Lösung reiner Nucleoproteide nicht ohne weiteres mit der Verdauung der Kernsubstanz in den Geweben gleichstellen: das Ausgangsmaterial Umber's (5) ist durch Essigsäurefällung aus dem mit physiologischer Kochsalzlösung gewonnenen Extract der feinzerhackten

*) In neueren, in meiner Klinik von Dr. Westenrijk angestellten Versuchen blieben die Kerne selbst nach 3tägiger Einwirkung von Magensaft im Sediment erhalten und färbbar.



Pankreasdrüse gewonnen, war also schon einmal gelöst gewesen. Aus der zerhackten frischen Thymusdrüse gehen nach Popoff (6) in Pepsinsalzsäure nur Spuren von Nucleinen in Lösung.

Die Arbeit von Gumrich und Araki, welche Brugsch für die Löslichkeit der Nucleine im Darmsaft heranzieht, ist falsch citirt. Gemeint ist offenbar eine spätere Arbeit von Araki (7), welche ebenso wie diejenige von Nakayama (8) über die Einwirkung von Erepsinlösungen auf gallertiges nucleinsaures Natrium verschiedener Herkunft berichtet. Beide Autoren fanden trotz Anwendung sehr reichlicher Fermentmengen auch hier innerhalb der ersten 24—36 Stunden nur langsame Lösung resp. Spaltung. Ich sehe dabei ganz von den Bedenken ab, welche gegen die (trypsinfreie) Reindarstellung des Erepsins immer noch obwalten.

Jedenfalls kann auch aus diesen Versuchen nicht ohne Weiteres auf die Lösung unveränderter Gewebskerne im Darmsecret geschlossen werden.

Mich wundert, dass Brugsch nicht weiterhin Glaessner und Popper (9), sowie Wohlgemuth (10) gegen die Kernprobe citirt. Wohlgemuth hat in einer kurzen Bemerkung zu meinem Wiener Vortrage gesagt, dass der menschliche Pankreassaft — gemeint ist wohl das Fistelsecret des von ihm untersuchten Falles — keine Nuclease enthalte. Eine nähere Begründung dieser Angabe ist bisher nicht erfolgt*). Glaesser und Popper haben ebenfalls nur Fistelsecret, kein einwandfreies normales Secret untersucht. Sie geben positiv an, dass das activirte Secret die Sarcolemmkerne des Muskelgewebes nicht gelöst habe. Das widerspricht allerdings direct meinen Versuchen mit Trypsinlösungen, und ich vermag diesen Widerspruch vorläufig nicht zu erklären. Hier müssen zunächst weitere Untersuchungen abgewartet werden.

Was die klinischen Untersuchungen mit der Kernprobe betrifft, so sind mir bisher keine einwandsfreien Beobachtungen bekannt geworden, welche den Schlüssen, die ich aus ihr gezogen habe, widersprechen. Die Angabe Brugsch's, dass sie bei Patienten mit Achylie positiv ausfallen, kann doch wohl nur auf einem Untersuchungsfehler beruhen. Ich vermuthe ihn in der Vereinfachung der Probe, die sich Brugsch gestattet hat, indem er nicht der Vorschrift entsprechend die Fleischstückchen in Säckchen gab, und die mikroskopische Untersuchung unter Zuhilfenahme von Essigsäure und Methylenblau resp. in Schnittpräparaten ausführte, sondern dem Patienten „einfach eine Fleischportion giebt und den dazu gehörigen Stuhl mikroskopirt.“ Muskelkerne werden nämlich sehr leicht vorgetäuscht durch kleine Seifenschollen, die den mikroskopischen Muskelbruchstücken aufliegen, und man kann sie überhaupt nur erwarten, wenn das Gewebsstück noch durch Zwischengewebe zusammenhängt, da sie bekanntlich an der Peripherie der Fibrillen, im Sarkolemm, liegen, das bei der Verdauung leicht schwindet. Ehe deshalb Brugsch die Kerne nicht in einem Schnittpräparat von einem derartigen Falle demonstriren

*) Es ist übrigens nach seiner Anknüpfung an Abderhalden und Schittenhelm (20) anzunehmen, dass er nur die Spaltung, nicht aber die Lösung der Nucleine im Pankreassecret vermisst hat.



kann, oder ehe er sie nicht auch in dem Bindegewebe, das ja bei Achylie massenhaft wieder ausgeschieden wird, findet, halte ich seine Angabe für falsch. Ich fühle mich dazu berechtigt, da ich selbst eine grosse Anzahl von Achylien mit und ohne Durchfall (der erste Fall findet sich schon in der Dissertation von Wallenfang erwähnt) und von Darmkrankheiten verschiedener Art mittelst der Kernprobe untersucht habe, und zwar stets mit negativem Ergebniss (2). Nur auf dieser Grundlage fussend, habe ich die sehr seltenen Fälle schwerer Verdauungsstörungen, wo neben anderen Merkmalen pankreatischer Secretionsinsufficienz die Kerne nicht verdaut wurden und ein organisches Leiden auszuschliessen war, als functionelle Pankreasachylie angesprochen. Ich verweise auf die ausführliche Begründung in meiner Arbeit über diesen Gegenstand (1) und führe im Folgenden noch einige typische Beispiele des negativen Ausfalles der Kernprobe bei Magen- und Darmleiden an (Achylie mit Darmstörungen, schwere acute Gastroenteritis, Darmtuberculose mit Mesenterialdrüsenverkäsung).

4. Christian V., Landwirth, 51 Jahre, beobachtet in Halle vom 27. 5. bis 5. 6. 08.

Achylie mit Störungen der Darmverdauung. Seit etwa $1/2$ Jahre Verdauungsstörungen: Aufstossen bei vollem Magen, nur selten Erbrechen. Stuhlgang wechselnd. Leidlicher Ernährungszustand. Bronchitis. Ganz leichte Oedeme. Urin frei. Schlaffe Bauchdecken. Leber und Milz nicht vergrössert. Magen zeigt kein Plätschern, nicht vergrössert. Nach P. F.: Keine freie HCl, G. A. = 10. Salomon negativ. Im Stuhlgang nach P. D.: Saure Reaction, starke Gährung. Makroskopisch sichtbare Fleischreste und Bindegewebe, mikroskopisch ebenfalls viel Muskelreste, viel Fettnadeln. Kein Schleim. Säckchenprobe negativ.

5. Paul K., 38 Jahre, beobachtet vom 14. 3. bis 18. 3. 07 in Dresden.

Schwere acute Gastroenteritis. Seit 2 Tagen Magenbeschwerden und heftige Leibschmerzen. Erbrechen. Belegte Zunge. Durchfall. Mageninhalt nach P. F.: Kein Schleim, aber viel Galle. Freie HCl fehlt, G. A. = 5. Grosse Curvatur reicht beim Aufblasen bis zu Nabelhöhe hinab. Stuhlgang nach P. D.: Dünnflüssig. Grosse und kleine Schleimfetzen. Makroskopisch: Bindegewebe, Kartoffelreste, Fleischreste bis zu Erbsengrösse. In den Fleischresten keine Kerne. Mikroskopisch viel Fett in Nadelform und Stärkekörner. Starke Gährung. Sublimatprobe: Der grösste Theil wird roth, dazwischen aber einzelne grüne Theile. Schnelle Heilung.

6. Helene B., 8 Jahre, beobachtet vom 3. 11. 02 bis 5. 3. 03 in Dresden.

Tabes mesaraica und Darmtuberculose. Mutter an Tuberculose gestorben. Schlecht genährt, blass, sehr schlechter Appetit, leichte Fieberbewegungen. Lungenbefund negativ. Abdomen stark aufgetrieben, nicht schmerzhaft. Stuhlgang meist durchfällig, enthält viele grössere und kleinere Schleimfetzen, die kleineren zum Theil mit unverändertem Gallenfarbstoff gefärbt. Makroskopisch: Fleischreste und Bindegewebe, sehr viel Fett. Mikroskopisch auch freie Stärkekörner. Säckchenprobe negativ. 3 Tage ante exitum plötzlich Leibschmerzen und starke Auftreibung des Leibes. Section: Frische Perforationsperitonitis, von einem Darmulcus ausgehend; ausgebreitete ulcerative Darmtuberculose. Im Mesenterium sämmtliche Lymphdrüsen verkäst. In der rechten Lungenspitze eine kleine alte Caverne. Verkäste Bronchialdrüsen. Pleuritis dextra.

Diese Beispiele mögen genügen, um im Zusammenhalt mit den oben angeführten Krankengeschichten (ebenfalls lehrreichen Beispielen für die Kernprobe) zu zeigen, dass bei richtiger Anstellung der Kernprobe das Ausbleiben der Kernverdauung im Sinne einer vollständigen Auf-



hebung der äusseren pankreatischen Secretion, sei es durch functionelle Hemmung, sei es durch organische Erkrankung des gesammten Drüsengewebes verwerthet werden kann. Partielle Schädigung des Drüsengewebes durch organische Erkrankung hebt die Kernverdauung nicht auf, auch wenn dabei der Abfluss des Secretes in den Darm behindert ist (Steinverschluss). Ebensowenig thun dies der völlige Ausfall der Magenverdauung und Erkrankungen des Darmes (ausser Amyloid). Dieselben Resultate haben andere Autoren erzielt, welche die Kernprobe in richtiger Weise nachgeprüft haben [Walko (11), Keuthe (12), Wynhausen (21)], und es ist deshalb bei dem Widerspruch und der Unsicherheit der chemisch-experimentellen Angaben bis heute kein Grund vorhanden, sie als unzuverlässig über Bord zu werfen. Ihre Nachtheile — das verkenne ich keineswegs — bestehen in einer gewissen Umständlichkeit. Im Uebrigen sind bis jetzt keine Thatsachen erwiesen, die ihr widersprechen.

Ich habe das pro und contra der Kernprobe weniger wegen ihrer diagnostischen Bedeutung so ausführlich besprochen — sie wird nur in immerhin seltenen Fällen ausschlaggebend in die Wagschale fallen —, als deshalb, weil sie ein typisches Beispiel sind für die heute vielfach zu Tage tretende Ueberschätzung der experimentell-chemischen Untersuchungsergebnisse gegenüber den einfacheren klinischen Untersuchungsresultaten, z. B. denjenigen, auf denen sich meine Functionsprüfung aufbaut. Das gilt auch für meine Bindegewebsprobe, deren Bedeutung für die Erkennung der latenten Magenstörung vielfach deshalb nicht anerkannt wird, weil die chemischen Verhältnisse noch nicht vollständig geklärt sind. Ich habe festgestellt, dass bei Genuss des, einen Bestandtheil der Probekost bildenden $^1/_4$ Pfund gehackten, zum Theil noch rohen Rindfleisches unter normalen Verhältnissen keine makroskopisch erkennbaren Bindegewebsreste in den Fäces wiedererscheinen, dass dieses aber bei Störungen der Magenverdauung — die allein für die Bindegewebslösung in Betracht kommt — sehr häufig der Fall ist, eventuell selbst dann, wenn die Sondenuntersuchung keine Störungen der secretorischen und motorischen Thätigkeit aufzudecken vermag (13). Eine Erklärung für diese Erscheinung zu geben, bin ich trotz eifriger Bemühungen bisher nicht in der Lage gewesen, denn im Reagensglasversuch geht die Verdauung rohen Bindegewebes derjenigen von Eiweissscheiben annähernd parallel. Aber sollen deshalb die klinischen Erfahrungen ignorirt werden? Ich meine, es wäre richtiger, einzugestehen, dass unsere experimentell-chemischen Untersuchungen hier und in manchen anderen Punkten noch insufficient sind, als dass wir klinische Beobachtungen einfach deswegen nicht gelten lassen, weil ihnen bisher die physiologisch-chemische Erklärung fehlt. Das wäre etwa dasselbe, als wenn man die Bedeutung des Pankreas für den menschlichen Diabetes ganz leugnen wollte, weil der experimentelle Pankreasdiabetes der Hunde anders verläuft. Ein derartiger Schluss ist ebenso falsch, wie es falsch ist, alle beim Pankreasdiabetes der Hunde eruirten Thatsachen ohne Weiteres auf den menschlichen Diabetes zu übertragen. Thierexperiment, physiologisch-chemische Forschung und klinische Beobachtung sollen sich ergänzen, aber nicht bekämpfen.



Hier ist der Ort, noch einige Worte über den Fetischismus der Zahlen in der klinischen Darmpathologie anzufügen, auf den ich schon oben hingewiesen habe. „Klinisch gut beobachtete“ Fälle von Pankreaserkrankung sind nach Brugsch nur solche, bei denen ein exacter Ausnutzungsversuch mit chemischer Analyse der Fäces gemacht wurde. Ja, er bemängelt sogar meine chemisch analysirten Fälle von Gallenabschluss deshalb, weil die Nahrung in den einzelnen Versuchen nicht analysirt ist. Und dabei handelt es sich um je 3 Tage-Versuche mit der genau abgewogenen, qualitativ und quantitativ gleichen, generell wiederholt analysirten Probekost (14). Das ist zu weit gegangen! Die Differenzen, die für das Endresultat aus kleinen Schwankungen des Fettgehaltes der Nahrung herauskommen können, bewegen sich innerhalb der Grenzen der Versuchsfehler und kommen praktisch nicht in Betracht. Gerade in der Fettausnutzung beim Fehlen der Galle sowohl als des Pankreassecretes bestehen ja nach Brugsch's eigenen Zusammenstellungen und Untersuchungen ganz auffallende individuelle Verschiedenheiten, so dass wir absolut nicht im Stande sind, Normalwerthe aufzustellen. Selbst zeitliche Schwankungen kommen vor, wie der Fall von Keuthe beweist. Ob der Fettverlust 30 oder 50 pCt. des Nahrungsfettes betrifft, ist deshalb für die Diagnose des Gallenabschlusses viel weniger wichtig, als dass überhaupt Fettstühle — die jeder schon makroskopisch erkennen kann — vorhanden sind und die Sublimatprobe das Fehlen von Gallenfarbstoff im Darm anzeigt. Aehnlich ist die Sache bei den grossen N-verlusten nach völliger Pankreasdegeneration. Vollends im Stiche lassen aber die chemischen Zahlen, wenn es sich um geringere Ausnutzungsverluste handelt, wie sie für die functionelle Darmdiagnostik hauptsächlich in Frage kommen; bei der Einführung und Begründung meiner Methodik habe ich immer wieder auf den sehr beträchtlichen Fehler hingewiesen, den wir bei unseren gebräuchlichen N- und Fett-Analysen der Fäces damit begehen, dass wir das Ergebniss ohne Weiteres als unresorbirte Nahrungsreste aufführen. Bei grossen Zahlen geht das allenfalls, aber bei kleinen kommen die Körperausscheidungen wesentlich mit in Betracht. Beträgt doch bei gemischter Kost der vom Körper stammende N der Fäces nach Rieder nicht weniger als 29 pCt. des gesammten N-gehaltes der Fäces, und überdies kommt ein grosser Theil (nach Strasburger mindestens die Hälfte) des ganzen Koth-N auf das Conto der Kothbakterien. Weiter ist es aber durchaus nicht gleichgültig, in welcher Form der N, soweit er überhaupt auf Nahrungsreste bezogen werden kann, in den Fäces wiedererscheint. Das eine Mal tritt er bei Probekost im Bindegewebe wieder zu Tage, das andere Mal in Muskelfasern. Im ersteren Falle liegt eine Störung der Magenverdauung, im letzteren eine solche der Pankreasdarmverdauung zu Grunde. Die chemische Analyse klärt uns über diese Differenz nicht auf, wohl aber thut es die makroskopische und mikroskopische Untersuchung der Fäces. Solche geringen Störungen der Fleischverdauung, wie ich sie bei Probekost durch den Nachweis kleinster makroskopischer Reste nachweisen kann, zeigt mir die chemische Analyse überhaupt nicht an. Dasselbe gilt für die Fett- und Kohlehydratverdauung. Die Erfahrung hat mich gelehrt, dass



das Wiedererscheinen von mikroskopischen Fettsäure- und Seifenkrystallen in den frischen Probediätstühlen stets ein Merkmal gestörter Fettausnutzung ist, und wir finden dasselbe gelegentlich schon dann, wenn die chemisch bestimmten Ausnutzungsverluste noch in den Bereich der Normalzahlen fallen. Mikroskopische Stärkereste und ein positiver Ausfall der Gärungsprobe sind ein viel zuverlässigerer und viel einfacherer Maassstab einer gestörten Kohlehydratverdauung, als die chemische Analyse, die uns ausserdem nichts darüber auszusagen vermag, ob die Stärkereste wirklich verdaulich und nicht etwa durch Cellulosehüllen gegen die Einwirkung der Verdauungssäfte geschützt und deshalb unangreifbar waren.

Doch genug von diesen allgemein bekannten und eigentlich ziemlich abgedroschenen Dingen! Ich musste sie noch einmal wieder hervorholen, um die Berechtigung und vor Allem die Leistungsfähigkeit meiner Methodik für die feinere Darmfunctionsprüfung zu vertheidigen. Gegen den Verdacht, chemiefeindlich zu sein, schützt mich hoffentlich der folgende Satz, welchen ich wörtlich aus meiner „Functionsprüfung" (13) übernehme: „Der (scil. chemische) Ausnutzungsversuch ist der gegebene Maassstab für die Functionsprüfung des Darmes und seiner Adnexe, er zeigt uns an, wieviel und welche Nahrungsbestandtheile unverdaut den Körper wieder verlassen. Wir verdanken ihm eigentlich alles, was wir über die Functionsstörungen der Leber und des Pankreas in secretorischer Beziehung wissen. Er hat sich auch für die Erkennung und Unterscheidung mancher Darmstörungen bewährt, aber . . . ."

Ich habe oben gesagt, dass die Arbeit von Brugsch in Bezug auf die augenblicklich wichtigste Frage der functionellen Darmdiagnostik, die Beeinflussung der Verdauung durch Störungen der eigentlichen Darmthätigkeit, nichts Neues bringt. Sie bedarf sogar in diesem Punkte verschiedener Richtigstellungen. Dringend wünschenswerth erscheint mir vor Allem, dass der doppelsinnige Gebrauch des Wortes Resorptionsstörung, der das Verständniss auf diesem Gebiete ausserordentlich erschwert, endlich aufhört. Brugsch (und viele andere Autoren) verstehen darunter nicht blos die Schädigung der Aufsaugungsfähigkeit der Darmwand für denjenigen Antheil der Nahrungsstoffe, der durch den Verdauungsprocess in den gelösten, für die Aufsaugung nothwendigen Zustand übergeführt ist — also eine scharf umschriebene Funktion des Darmes —, sondern ausserdem alle anderen Störungen der Darm- und Darmdrüsenthätigkeit, soweit sie sich in dem Wiedererscheinen unausgenutzter Nahrungsreste in den Fäces äussern. Also auch isolirte Secretionsstörungen (des Darmsaftes, der Galle, des Pankreas) führen nach Brugsch zur Verminderung der „Resorption", wenn die „Proteolyse" und „Lipolyse" geschädigt sind. Das ist sinnwidrig: in dieser allgemeinen Fassung muss es statt „Resorption" heissen „Nahrungsausnutzung". Die Ausnutzung der Nahrung kann sowohl durch Secretions- wie durch Motilitäts- und Resorptionsstörungen geschädigt werden, aber von einer Resorptionsstörung sollten wir nur dort sprechen, wo die genügend für die Aufsaugung präparirten (in den löslichen Zustand übergeführten) Nahrungsbestandtheile in Folge einer Schädigung der auf-

saugenden Function des Darmes (Blutstauung, Verlegung der Lymphwege, Erkrankung der Darmwand) behindert ist.

Die fortschreitende Erkenntniss der Darmarbeit macht eine derartige Trennung heute zur Nothwendigkeit, denn es hat sich gezeigt — und die eigene Arbeit Brugsch's bringt mehrere Beläge dafür —, dass bei den verschiedenen Secretionsstörungen des Magens, der Galle und des Pankreas, solange sie nicht durch secundäre Erkrankung (Entzündung) der Darmschleimhaut complicirt sind, unausgenutzte Nahrungsreste nur insoweit in den Fäces wiedererscheinen, als sie nicht in die gelöste für die Aufsaugung nothwendige Vorstufe übergeführt werden konnten. Wo die Proteolyse, Lipolyse und Amylolyse eine genügende ist, fehlt die Verschlechterung der Ausnutzung, weil die resorptive Function an sich nicht geschädigt ist.

Wichtger noch als dieses Ergebnis ist die durch Ury's (15) Experimente und meine klinischen Beobachtungen (16) gewonnene Erfahrung, dass auch isolirte Motilitätsstörungen die Aufsaugung der gelöst eingeführten oder der durch die Verdauung selbst in Lösung gebrachten Nahrungsbestandtheile nicht aufheben. Sie hindern die Ausnutzung ebenfalls nur insoweit, als die Verdauung (die „Lyse") der Nahrungsmittel infolge der ungenügenden Zeitdauer für die Einwirkung der Secrete mangelhaft bleibt. Brugsch ignorirt einfach diese Arbeiten; er schreibt: „Motilitätsstörungen des Darmes allein (ohne Secretionsstörung) können aber schon die Resorptionsgrösse recht erheblich herabsetzen. So fand ich in einem Falle von Darmneurose, bei dem der Stuhl manchmal bereits 4 Stunden nach der Nahrungsaufnahme erfolgte, einen Fettverlust von 40,8 pCt. und einen N-Verlust von 20,62 pCt. mit dem Stuhl".

Es erscheint mir zweifelhaft, ob überhaupt eine derartig hochgradige Diarrhoe (Passagezeit 4 Stunden!) lediglich in Folge gesteigerter Peristaltik vorkommt. Jedenfalls müsste eine Erkrankung der Darmwand durch das völlige Fehlen von Schleim und von durchgetretenem Serum (gelöstes Eiweiss, Nucleoproteidvermehrung) in den Fäces ausgeschlossen sein. Die Fäces müssten eine Beschaffenheit zeigen, wie der Inhalt des oberen Dünndarmes, d. h. bilirubinhaltige (nicht hydrobilirubinhaltige), dünnbreiige (nicht flüssige) Massen von fadem (nicht fauligem) Geruch und schwach saurer (nicht alkalischer) Beschaffenheit (16). Eine derartige Beschaffenheit der Fäces kommt bei Durchfällen nur äusserst selten vor, eigentlich nur bei der sogen. Jejunaldiarrhoe, bei der aber doch auch die schleimig-gallertige Consistenz der Entleerungen auf entzündliche Complicationen schliessen lässt. Es wäre jedenfalls gut, wenn Brugsch diesen Fall in allen Einzelheiten mitgetheilt hätte. Aber selbst wenn seine Diagnose einer isolirten Motilitätsstörung richtig ist, könnte er doch nur eine Verschlechterung der Ausnutzung beweisen. Um zu beweisen, dass infolge der zu schnellen Passage des Inhaltes auch die Resorption des Darmes gelitten hat, müsste er in den Fäces gelöste Verdauungsproducte, also Zucker und gelöste, nicht vom Körper stammende Eiweisskörper und Aminosäuren finden.

Brugsch spricht weiterhin von den isolirten Secretionsstörungen des Darmes, die er ebenfalls für Resorptionsstörungen (i. e. Ausnutzungs-

verluste) verantwortlich macht. Ueber das Vorkommen derartiger Störungen wissen wir bisher nichts Positives. Das einzige klinische Krankheitsbild, welches ich bisher so auffassen zu können glaubte (13), ist die Gärungsdyspepsie, aber ich möchte heute auch dahinter ein Fragezeichen machen. Wir wissen, dass der Darmsaft von Kohlehydratfermenten nur Laktase, Invertin und Maltase enthält, aber keine Diastase. Wenn also bei der Gärungsdyspepsie die Stärke schlecht ausgenutzt wird, so kann das nicht von einem Fermentmangel des Dünndarmsecretes herrühren. Und da die übrigen amylasehaltigen Säfte (Speichel, Pankreas) nachweislich nicht geschädigt sind, so muss eine andere Erklärung gesucht werden. Ich vermute dieselbe heute in der mangelhaften Fähigkeit der betreffenden Patienten, Cellulose zu verdauen und werde meine Gründe für diese Auffassung später an anderer Stelle mittheilen. Hier soll nur noch betont werden, dass damit natürlich nicht der Sitz der Störung aus dem Dünndarm wegverlegt zu werden braucht. Nur die Annahme einer secretorischen Störung, speciell des amylolytischen Fermentes, fällt fort.

Damit ist nun zwar nicht gesagt, dass es eine primäre secretorische Insufficienz des Darmsaftes überhaupt nicht giebt. Man muss durchaus mit der Möglichkeit rechnen, dass z. B. das Erepsin unter besonderen Bedingungen mangelhaft abgesondert wird, und der Vorschlag von Brugsch, in dem Mageninhalt nach Oelfrühstück neben Trypsin auf Erepsin zu fahnden, ist gewiss beachtenswerth. Wie wir gleich noch sehen werden, giebt auch die kritische Analyse der sogenannten Resorptionsstörungen manchmal Anhaltspunkte für das gleichzeitige Bestehen secretorischer Dünndarminsufficienz. Aber wir wollen uns nicht darüber täuschen, dass bisher noch jede sichere Grundlage für Veränderungen des Dünndarmsecretes unter pathologischen Bedingungen fehlt, und die Hypothese der Ueberfunction des Dünndarmsecretes durch Fernwirkung von der Bauchspeicheldrüse aus (nach Unterbindung der Duct. pancreatici) kann ihre Annahme vorläufig nicht plausibler machen. Es ist deshalb sehr unangebracht, wenn Brugsch meine Beobachtungen von functioneller Pankreasachylie „wenigstens bis zu einem gewissen Grade auch unter die Darmsecretionsstörungen rechnen“ will. Dazu liegt kein Grund vor. Die Unterlagen meiner Diagnosen bestehen auch heute noch zu Recht, wie ich oben des näheren ausgeführt habe.

Nur dann könnte ich mich mit Brugsch einverstanden erklären, wenn er sagen will, dass das Pankreassecret, um überhaupt tryptisch zu wirken, der Enterokinase bedarf, und dass daher der complette Mangel der Kinase möglicher Weise dieselben Verdauungsausfälle machen kann, wie der Mangel des Pancreassecretes. Dann können wir aber überhaupt niemals eine Diagnose auf Behinderung der Bauchspeichelabsonderung machen. Trypsinogen und Kinasewirkung fassen wir zusammen unter dem Begriff der tryptischen Verdauung, und wir haben vorläufig kein Mittel, sie klinisch zn differenziren.

Wenn Brugsch endlich zu den isolirten Secretionsstörungen auch die Darmatrophie rechnet, so hätte er besser gethan, dieses Beispiel aus dem Spiele zu lassen, so lange wir nicht einmal einen anatomischen Beweis für das Vorkommen einer wirklichen Drüsenatrophie im Dünndarm



haben. Ebenso schweben die „isolirten Dünndarmkatarrhe im Gefolge von Oxyuris“ gänzlich in der Luft.

Mit einigen Worten möchte ich noch die isolirten Resorptionsstörungen (sensu strictori) berühren. Wenn ich lediglich das Wiedererscheinen gelöster Nahrungsbestandtheile in den Fäces (Albumosen, Aminosäuren, Zucker) als Beweis für eine Störung der resorptiven Darmfunction gelten lassen will, so bin ich auf zwei Einwände gefasst. Man wird sagen, dass diese Substanzen (wenigstens bei Erwachsenen) nach den heutigen Kenntnissen, überhaupt so gut wie niemals in den Fäces nachweisbar sind, auch dort nicht, wo eine Schädigung der Resorption mit Fug und Recht angenommen werden darf (Blutstauung im Darm, Mesenterialdrüsentuberkulose, Amyloid). Das ist richtig, denn auch die am ehesten noch anzutreffenden gelösten Eiweisskörper (Nucleoproteid, genuines Eiweiss uud Albumosen), welches man früher auf unresorbirte Nahrungsreste beziehen wollte, stammen nach Schlössmann (17) wohl immer vom Körper. Aber wir müssen berücksichtigen, dass das Aufsaugungsvermögen der Darmschleimhaut für Zucker und gelöste Eiweissproducte, die bekanntlich durch das Blut weiter befördert werden, ein ausserordentlich grosses ist, und dass schon sehr viel — nämlich eine fast vollständige Aufhebung der Circulation in dem ganzen Resorptionsgebiete — dazu gehören muss, um es insufficient zu machen. Hat doch Ury nachgewiesen, das lösliche Salze, auch wenn man sie gleichzeitig mit einem starken Abführmittel giebt, resorbirt werden, und drücken doch selbst schwere acute Entzündungszustände des Darmes die Resorption nicht auf ein derartiges Minimum hinab. Das würde ja auch einer vollständigen Inanition gleichkommen! Viel eher kündigt sich eine Erschwerung der Resorption in der Störung der Gasaufsaugung an, ein Moment, auf das ich schon öfter hingewiesen habe (13).

Beachtenswerther erscheint mir der zweite Einwand, welcher die Fettausnutzung betrifft. Es steht fest, dass bei Krankheiten der genannten Art Fettverluste mit dem Stuhl stattfinden, und zwar erscheint dabei das Fett im Stuhl nicht etwa in gelöster Form, sondern ebenso wie in den Fettstühlen bei Gallemangel und Pankreaszerstörung in kleinsten Schollen und Crystallen (hauptsächlich Seifennadeln, weniger Fettsäurecrystalle). Wie sollen wir das erklären? Wenn es sich dabei wirklich nur um eine Schädigung der Aufsaugefähigkeit des Darmes für Fett handelt — wozu, weil das Fett durch die Lymphwege geht, viel eher Gelegenheit gegeben ist — so müsste doch das Fett in demselben Zustande, in welchem es aufgesaugt wird, also in gelöster Form, in den Fäces wieder erscheinen. Was für die Abbauproducte des Eiweisses und der Kohlehydrate gilt, nämlich dass sie gelöst in den Fäces vorhanden sein müssen, ehe sie eine Resorptionsstörung beweisen können, muss doch auch für das Fett gelten. In der That besteht hier ein Widerspruch, der nicht ohne Weiteres zu lösen ist. Indess ist nicht gesagt, dass das Fett, welches bei reinen Resorptionsstörungen mit dem Stuhl zu Verlust geht, im Dünndarm selbst nicht doch gelöst war. Es ist ja bekannt, dass die Lösung der Seifen und Fettsäuren durch die Galle zum Zwecke des Durchtrittes durch das Darmepithel gewisser-



maassen erst unmittelbar vor der Aufsaugung geschieht, also nur für eine kurze Zeit. Dieser gelöste Zustand kann bei der weiteren Passage durch den Darm recht wohl wieder verloren gehen, indem die chemischen oder physikalisch-chemischen Lösungsbedingungen aufgehoben werden.

Aber noch eine andere, einfachere Erklärung ist vorhanden, die auch in den meisten Fällen genügt. Es giebt in praxi kaum eine wirklich isolirte Schädigung der resorptiven Function des Darmes. Bei allen den genannten Zuständen (Blutstauung, Mesenterialdrüsentuberculose, Amyloid) sind doch sehr häufig gleichzeitig Entzündungszustände (Stauungscatarrh) oder geschwüriger Zerfall der Darmschleimhaut (Tuberculose) vorhanden, und dann haben wir neben Störungen der Resorption auch solche der Secretion mit in Rechnung zu stellen. Nun ist es keineswegs ausgeschlossen, dass die Darmwand selbst ausser ihrer fettspaltenden Wirkung [Pawlow und Boldireff (18)] in irgend einer uns noch unbekannten Weise auch bei der Lösung der Fette mitwirkt, ebenso wie ja vom Pankreas angenommen werden muss, dass es durch ein noch unbekanntes Moment [inneres Secret? Fleckseder (19)] die Fettresorption unterstützt (sonst wäre es nicht verständlich, weshalb bei völliger Pankreasentfernung trotz genügender Fettspaltung und -lösung die Fettaufsaugung gehindert wird).

Für eine gleichzeitige Schädigung der Secretion spricht auch der Umstand, dass neben Fettverlusten oft auch geringe Eiweissverluste stattfinden, Eiweissverluste, die — wie gesagt — nicht die gelösten Eiweisskörper, sondern die noch nicht gelösten betreffen. Ich selbst habe, was auch Brugsch anführt, in meiner „Functionsprüfung" auf das gelegentliche Vorkommen auffallend zahlreicher und grosser mikroskopischer Muskelfaserreste in den Fäces von Leuten mit unbestimmten Verdauungsbeschwerden hingewiesen, die ich Mangels anderer Symptome für eine functionelle Resorptionsstörung ansprechen zu müssen glaubte. Diese Benennung ist nach dem soeben Erörterten incorrect, wie ich ausdrücklich betonen möchte. Gemeint ist eine functionelle Schädigung der Darmverdauung nach einer bestimmten, und zwar wahrscheinlich nach der secretorischen Richtung hin.

Ob diese Deutung richtig ist, bleibt aber fraglich, solange wir keine greifbaren Thatsachen für die Schwankungsbreite der Dünndarmsecretion unter pathologischen Bedingungen und die dadurch verursachten Verdauungsausfälle haben. Diese Fragen: ob und auf welchem Wege die Dünndarmsecretion durch Fernwirkung von abgeschlossenen Pankreasresten aus soweit gesteigert werden kann, dass sie den Ausfall des Bauchspeichels für die Verdauung zu compensiren vermag; an welche secretorischen Störungen bei Erkrankungen des Dünndarms die in den Fäces zu Tage tretenden Fett- und (zum geringen Theile auch) Fleischausnutzungsverluste geknüpft sind, sind für den weiteren Ausbau der functionellen Darmdiagnostik augenblicklich von grösster Bedeutung. An ihrer Lösung sollten experimentelle Forschung und klinische Beobachtung Hand in Hand arbeiten.



Literatur.

1) Ad. Schmidt, Functionelle Pankreasachylie. Deutsches Arch. f. klin. Medicin. 1906. 87. S. 456.
2) Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1899. No. 49. — Verhandl. d. Congr. f. inn. Medicin. 1904. 21. S. 335.
3) Karl Wallenfang, Ueber die Symptome der gestörten Function des Pankreas mit besonderer Berücksichtigung neuer Versuche zur Prüfung derselben. Inaug.-Diss. Bonn. 1903.
4) Umber, Zeitschr. f. klin. Med. 1901. 43. S. 282.
5) Derselbe, Ebendas. 1900. 40. S. 464.
6) Popoff, Ueber die Einwirkung von eiweissverdauenden Fermenten auf die Nucleinstoffe. Zeitschr. f. phys. Chemie. 1894. 18. S. 533.
7) Araki, Die encymetrische Zersetzung der Nucleinsäure. Ebendas. 1903. 38. S. 84.
8) Nakayama, Ueber das Erepsin. Ebendas. 1904. 41. S. 348.
9) Glaessner und Popper, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1908. 94. S. 46.
10) Wohlgemuth, Verhandl. d. Congr. f. inn. Med. 1908. 25. S. 275.
11) Walko, Arch. f. Verdauungskrankh. 1907. 13. S. 497.
12) Keuthe, Berl. klin. Wochenschr. 1909. No. 2.
13) Ad. Schmidt, Die Functionsprüfung des Darmes mittelst der Probekost etc. 2. Aufl. Wiesbaden. 1908. J. F. Bergmann.
14) Ad. Schmidt und Strasburger, Die Fäces des Menschen. 2. Aufl. Berlin. 1905. S. 161. A. Hirschwald.
15) Ury, Arch. f. Verdauungskrankh. 1909. 14. S. 506.
16) Ad. Schmidt, Ueber Durchfälle. Pathogenetisches und Therapeutisches. Med. Klinik. 1909. No. 13.
17) Schlössmann, Zeitschr. f. klin. Med. 1906. 60. H. 3/4.
18) Pawlow und Boldireff, Centralbl. f. Phys. 1904. 18. S. 460.
19) Fleckseder, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908. 59. S. 407.
20) Abderhalden und Schittenhelm, Zeitschr. f. phys. Chemie. 1906. 47. S. 452.
21) Wynhausen, Tijdschr. voor Geneesk. 1909. No. 1.



XIX.

Aus dem Laboratorium für allgemeine Pathologie der Kaiserlichen Universität zu Odessa. (Director: Prof. N. Uschinski.)

Zur Frage der Resorption aus der Bauchhöhle und des Einflusses des Bacillus pyocyaneus auf diesen Process.

(Vorläufige Mittheilung.)

Von

Dr. **A. Bogomolez,**

Assistent am Institut.

Die Resorptionswege aus den serösen Höhlen können heut zu Tage wenigstens für leicht diffundirende Flüssigkeiten als gut bekannt gelten. Dass die Blutgefässe dabei die Hauptrolle spielen, wurde hauptsächlich durch die Arbeiten von Starling und Tubby bewiesen, die beobachtet haben, dass Farbstoffe, welche in die Bauchhöhle injicirt werden, im Harn eher erscheinen als in der aus dem Ductus thoracicus fliessenden Lymphe, ferner durch die Arbeiten von Orlow, der nachgewiesen hat, dass die gesteigerte Resorption von Salzlösungen aus der Bauchhöhle auf die Schnelligkeit des Ausfliessens der Lymphe aus dem Ductus thoracicus keinen Einfluss hat, und schliesslich durch die Arbeiten von Hamburger, der sich überzeugt hat, dass die Unterbindung des Ductus thoracicus den Resorptionsprocess in keiner Weise verlangsamt, während die Anlegung von Ligaturen auf die Nierengefässe eine mehr oder minder bedeutende Verlangsamung des Resorptionsprocesses herbeiführt.

Welcher Art sind nun die Krankheiten, welche diesen Process bedingen? In dieser Arbeit waren wir hauptsächlich bestrebt, möglichst die Rolle in Erfahrung zu bringen, die das Endothel der serösen Häute bei den Resorptionsprocessen aus den serösen Körperhöhlen und speciell aus der Bauchhöhle spielt. Sind nun die serösen Häute in diesem Falle einfach als inerte, halb undurchgängige Membranen zu betrachten, oder muss man umgekehrt den Endothelzellen eine Art „secretorische" Function beimessen, wie es Heidenhain in Bezug auf das Endothel der Blutgefässe nachgewiesen hat? Auf diese Frage geben die Autoren verschiedene Antworten. Und wenn man die wichtige Bedeutung der „physiologischen" Function des Gefässendothels im Process der Lymphbildung heut zu Tage als mehr oder minder begründet, und zwar hauptsächlich durch die Arbeiten von Heidenhain und seiner Schule, be-



trachten kann, so herrschen in der Frage der Resorption aus den serösen Höhlen, wie wir im Nachstehenden aus der kurzen Uebersicht der einschlägigen Literatur ersehen werden, gerade entgegengesetzte Ansichten.

Bereits Paschutin misst in Uebereinstimmung mit Emminghausen, Thoma und Anderen in der Frage der Entstehung des Ascites dem Bauchepithel keine Bedeutung bei, indem er als einer der ersten gegen die rein mechanische, von der Schule Ludwig's geschaffene „Filtrations"-Theorie der Lymphbildung aufgetreten ist. „Das Endothel der Bauchhöhle", sagt Paschutin, „und vielleicht selbst die dasselbe unmittelbar ernährenden Blutcapillaren nehmen an der Erzeugung des Ascites keinen wesentlichen Antheil; die Ansammlung der Flüssigkeit in der Bauchhöhle wird, wie man annehmen muss, durch rein mechanische Durchsickerung der Lymphe bedingt."

Von den uns bekannten Forschern, welche die Dynamik des Processes der Resorption aus der Bauchhöhle studirt haben, messen nur Orlow und Uschinski der vitalen Function des Bauchepithels eine gewisse Bedeutung bei. Uschinski sagt beispielsweise in einer seiner Arbeiten darüber Folgendes: „Es ist nicht statthaft, sich gegenwärtig mit alten Vorstellungen zu begnügen. Die thierischen, aus Zellen bestehenden Membranen stellen lebende Gebilde dar, die nicht ohne Weiteres den physikalischen Gesetzen unterworfen sind, sondern dieselben mit den physiologischen Gesetzen zu combiniren vermögen." In dem vor kurzer Zeit erschienenen zweiten Theil seines Lehrbuches berichtet Uschinski über ein Experiment, in dem die Resorption einer in die Bauchhöhle eines Hundes eingeführten 10proc. Kochsalzlösung ohne, wie man a priori erwarten könnte, im Peritoneum eine Ansammlung von Flüssigkeit zur Verdünnung der eingeführten Lösung hervorzurufen, mit solcher Schnelligkeit vor sich ging, dass man dieselbe keineswegs vom Standpunkt rein physikalisch-chemischer Erscheinungen erklären konnte.

Bereits früher hat Orlow auf Anregung Heidenhain's die Resorption von Salzlösungen verschiedener Concentration, von eingedicktem und normalem Hundeserum aus der Bauchhöhle eines Hundes studirt. Er ist zu dem Schlusse gelangt, dass, trotzdem hier die Wirkung der Gesetze der Osmose mit bedeutend grösserer Deutlichkeit hervortritt als bei der Resorption aus dem Darm — was nach Ansicht des Autors durch die bedeutend geringere Dicke der Gewebsschicht zu erklären ist, die die in die Bauchhöhle eingeführte Flüssigkeit von den Blutgefässen trennt —, dass diese Gesetze an und für sich bei Weitem unzureichend sind, um sämmtliche Erscheinungen, die dabei beobachtet werden, zu erklären. Wie wäre beispielsweise vom Standpunkte des osmotischen Processes die Resorption von Lösungen, die dem Blutplasma gegenüber iso- oder sogar hypotonisch sind, oder auch die Resorption von normalem Serum zu erklären? Der Zusatz von Fluornatrium zu den zu untersuchenden Flüssigkeiten veränderte den Gang der Resorption, indem er ihn den Erscheinungen unfreier Diffusion näher brachte. Auf Grund der im Vorstehenden angegebenen Momente betrachtet Orlow die physiologische Function des Bauchepithels als einen der Factoren, die die Resorption aus der Bauchhöhle bedingen.



Die Beobachtungen Orlow's wurden von Starling in seinen Arbeiten, die er gemeinschaftlich mit Tubby und Leathes, Cohnstein und namentlich mit Hamburger ausgeführt hat, und denen sich auch Roth angeschlossen hat, ernstlich angefochten. Alle diese Autoren schlagen eine Reihe mehr oder minder geistreicher Hypothesen zur Erklärung des Resorptionsprocesses aus den serösen Höhlen vor, den sie als die Verbindung einer Reihe rein physikalischer und physikalisch-chemischer Erscheinungen betrachten.

Nach Starling und Cohnstein wird die Resorption durch die Differenz des osmotischen Druckes zwischen den Flüssigkeiten, die sich innerhalb und ausserhalb der Gefässwand befinden, bedingt, wobei der partielle Druck des schwer diffundirenden Plasmaeiweisses von nicht unwichtiger Bedeutung ist. Die dabei entstehende Schwierigkeit der Erklärung der Resorption von normalem Hundeserum seitens der Bauchhöhle des Hundes übergehen sie, indem sie die Vermuthung aussprechen, dass das Blutserum nicht durch Vermittelung der Lymphgefässe zur Resorption kommt.

Hamburger greift zu diesem Zwecke zur „Imbibition". In Uebereinstimmung mit Fick unterscheidet er zweierlei Imbibitionen: moleculäre und capilläre. Unter dem Einflusse der ersteren dringt die zur Resorption gelangende Flüssigkeit durch die Endothelzellen in die intercellulären Räume, geht hier auf dem Wege der capillären Imbibition bis zum Endothel der Capillare heran, dringt in dasselbe wiederum dank der moleculären Imbibition und wird vom Strom des circulirenden Blutes mitgeschleppt. Dieser mitschleppenden Wirkung des Blutstromes sammt der Imbibition misst Hamburger, wie wir im Nachstehenden sehen werden, im Process der Resorption eine nicht unwichtige Bedeutung bei. Trifft dies aber zu? Vermag denn das Blutserum in der That das lebende Protoplasma der Zelle zu imbibiren und zu passiren, ohne dass das Protoplasma selbst an diesem Process activ betheiligt ist? Ich halte dies für unwahrscheinlich. Jedenfalls kann diese Frage, die ihrem Wesen nach eine äusserst complicirte und mit dem Problem der Ernährung und der vitalen Function der Zelle überhaupt eng verbunden ist, heut zu Tage bei Weitem nicht als gelöst betrachtet werden. Es ist zu beachten, dass Starling, der dem Resorptionsprocess eine rein physikalische Erklärung zu geben geneigt ist, sich weigert, die Imbibition als einen der Factoren zu bezeichnen, die an diesem Processe betheiligt sind; er greift zur Erklärung der Resorption des Eiweisses des Blutplasmas zu einer anderen Hypothese, von der oben die Rede war, und die vorläufig wenig Aussicht hat, angenommen zu werden, und jedenfalls einer gründlichen Nachprüfung benöthigt ist.

Auf Grund der Angaben der anderen Autoren und seiner eigenen Untersuchung nimmt Hamburger an, dass am Resorptionsprocess folgende Factoren betheiligt sind:

1. Die Tendenz des zu resorbirenden Inhalts in wasseranziehender Kraft mit dem Blutserum gleich zu werden, in deren Folge einverleibte Lösungen, die anisotonische waren, isotonisch werden, und zwar gewöhnlich lange bevor die Resorption vollendet ist.



2. Imbibition und mitschleppende Wirkung des Blutstromes.
3. Diffusion.
4. Filtrationsdruck.
5. Osmotischer Druck des Eiweisses.

Zu den Experimenten Hamburger's werden wir noch zurückkehren müssen, da ich nicht selten zu einer Versuchsanordnung gegriffen habe, die derjenigen, die von diesem Autor angewendet wurde, analog ist. In Anbetracht der Thatsache aber, dass wir dabei Resultate erzielt haben, die mit denjenigen Hamburger's bei Weitem nicht immer übereinstimmten, halte ich es im Interesse einer exacteren Klarheit für vortheilhafter, dies bei der Schilderung meiner eigenen Beobachtungen, zu denen ich jetzt übergehe, zu thun.

Meine Untersuchungen machte ich an Hunden, an denen ich die Resorption von Chlornatrium Seitens der Bauchhöhle studirte. Die Versuchsbedingungen sind jedesmal in den nachstehenden Protokollen genau angegeben. Die Quantität des Chlornatriums in der Lösung, die ich bei meinen Experimenten verwendete, sowie in der Flüssigkeit, die aus der Bauchhöhle nach Beendigung des Experimentes gewonnen wurde, bestimmte ich nach der Methode von Mohr. Die aus der Bauchhöhle gewonnene Flüssigkeit enthielt stets eine geringe Quantität Eiweiss, zu dessen Entfernung ich dieselbe mittelst Essigsäure ansäuerte, kochte, filtrirte, worauf im Filtrat die Chloride bestimmt wurden. Die Bestimmung des Gefrierpunktes oder die Anwendung des Hämatokriten behufs Feststellung der zu untersuchenden Flüssigkeit war in diesem Falle überflüssig. Auf dem Wege des Experiments überzeugte ich mich, dass die Resultate, die bei der Anwendung derselben Methoden erzielt werden, dem Chloridgehalt der Flüssigkeit vollkommen entsprechen. Dieser Umstand findet seine Bestätigung auch in den Befunden Winter's, nach dessen Meinung die Chloride in der Aufrechterhaltung des osmotischen Gleichgewichts im Organismus die Hauptrolle spielen. Im ganzen habe ich über 50 Experimente ausgeführt. Der Kürze wegen bringe ich hier nicht sämmtliche Protokolle und möchte nur hervorheben, dass jede Modification der im Nachstehenden dargestellten Experimente mehrere Male wiederholt wurde. In sämmtlichen Experimenten wurden die lebenden Thiere chloroformirt.

In erster Linie habe ich die Experimente von Orlow und Hamburger wiederholt, um den Einfluss des Fluornatriums auf den Process der Resorption von Kochsalz beim lebenden Thiere festzustellen.

Experiment 1. Einem Hunde von 6 kg Körpergewicht wurden mittelst Spritze 50 ccm einer 5proc. Chlornatriumlösung, welche vorgewärmt war, in die Bauchhöhle injicirt. Nach 1 Stunde wurde die Bauchhöhle eröffnet, und aus derselben wurden ca. 50 ccm Flüssigkeit gesammelt. Der Chloridgehalt der Flüssigkeit betrug 0,85 pCt.

Es wurden eingeführt 2,5 g Chlornatrium, verblieben sind 0,425 g, resorbirt wurden 2,075 g Chlornatrium oder 83 pCt. des eingeführten Salzes. Die Flüssigkeitsmenge änderte sich dabei nicht; eine Vergrösserung der Quantität derselben fand in keinem Falle statt.



Experiment 2. Einem Hunde von 8900 g Körpergewicht wurden in die Bauchhöhle 50 ccm einer bis zur Körpertemperatur erwärmten 5 proc. Chlornatriumlösung, welche 0,5 pM. NaFl enthielt, injicirt.

Nach einer Stunde wurden aus der Bauchhöhle 83 ccm Flüssigkeit gewonnen, die 1,35 pCt. (1,12 g) Chlornatrium enthielt.

Es wurden in die Bauchhöhle 2,5 g eingeführt. Verblieben sind 1,12 g, resorbirt wurden 1,38 g oder 55 pCt. der eingeführten Chlornatriummenge. Die Quantität der Flüssigkeit hat sich um 33 ccm vermehrt.

Aus der Gegenüberstellung dieser beiden Experimente geht hervor, dass der Zusatz von NaFl in einer Quantität von 0,5 pM. zu der in die Bauchhöhle eingeführten Lösung von Kochsalz einen, wenn auch schwachen, aber doch hemmenden Einfluss auf die Resorption des Salzes ausübt. Dabei wird bedeutende Transsudation von Flüssigkeit aus den Gefässen beobachtet.

Ich citire weitere drei analoge Versuche an todten Thieren.

Experiment 3. Der Hund von 3700 g Körpergewicht wurde mittelst Chloroform getödtet. Unmittelbar nach dem Tode des Thieres wurden in die Bauchhöhle 30 ccm einer auf 37° C. vorgewärmten 5 proc. Chlornatriumlösung injicirt.

Nach 1 Stunde fand man in der Bauchhöhle 38 ccm Flüssigkeit mit 1,95 proc. Chlornatriumgehalt.

Es wurden eingeführt 1,5, geblieben sind 0,75 g, resorbirt wurden 0,75 oder 50 pCt. NaCl.

Experiment 4. Der Hund von 5500 g Körpergewicht wurde mittelst Chloroform getödtet. Unmittelbar nach dem Tode des Thieres wurden in die Bauchhöhle 50 ccm einer auf 37° erwärmten 5 proc. Chlornatriumlösung injicirt, die 0,5 pM. NaFl enthielt.

Nach 1 Stunde wurden aus der Bauchhöhle 60 ccm Flüssigkeit gewonnen, die 2,9 pCt. Kochsalz enthielt.

Es wurden injicirt 2,5 NaCl, geblieben sind 1,74 g, resorbirt wurden 0,76 oder 30,4 pCt. NaCl.

Experiment 5. Der Hund von 7 kg Körpergewicht wurde mittelst Chloroform getödtet. 5 Stunden nach dem Tode wurden in die Bauchhöhle 70 ccm einer 5 proc. Chlornatriumlösung von 37° injicirt.

1 Stunde nach der Injection wurden im Ganzen 32 ccm Flüssigkeit gesammelt, welche 2,4 pCt. NaCl enthielt.

Es wurden injicirt 3,5 NaCl, geblieben sind 0,77 g, resorbirt wurden 2,73 oder 80 pCt. NaCl.

Dieses Experiment ist in der Beziehung von besonderem Interesse, als hier im Widerspruch zu den Gesetzen der Osmose gleichzeitig mit dem Kochsalz auch mehr als die Hälfte der Flüssigkeit (des destillirten Wassers) resorbirt wurde, die als Lösungsmittel gedient hat.

Im 4. Experiment war die resorptionshemmende Wirkung des Fluornatriums im Vergleich zum 2. Experiment stärker ausgesprochen. Dieser Einfluss des NaFl tritt bei der Gegenüberstellung der Resultate des 5. und 4. Experimentes noch deutlicher in Erscheinung. Im 5. Experiment ging die Resorption des Salzes fast dreimal so rasch vor sich.



Sprechen nicht diese Experimente auch dafür, dass das Bauchepithel selbst 5 Stunden nach dem Tode des Thieres seine vitalen Eigenschaften behält? Mir erscheint es durchaus glaubwürdig.

Wenn auch die Wirkung des Fluornatriums auf das Endothel im Sinne einer Hemmung der Resorption des Kochsalzes aus der Bauchhöhle, sofern man nach den mitgetheilten Experimenten urtheilen darf, meines Erachtens augenscheinlich ist, so schien es mir nichtsdestoweniger, dass dieselbe nicht deutlich genug hervortritt, um das Recht zu geben, auf die active Betheiligung des Bauchepithels an diesem Processe zu schliessen. Die weitere Aufgabe meiner Untersuchungen war, eine Substanz zu finden, die, ohne an und für sich übermässig hohen oder zu niedrigen osmotischen Druck zu besitzen und folglich ohne die physikalischen und physikalisch-chemischen Bedingungen der Absorption wesentlich zu ändern, die Fähigkeit besässe, die Function des Endothels zu paralysiren. Nach einer ganzen Reihe misslungener Experimente mit verschiedenen Substanzen machte ich den Versuch, zu diesem Zwecke die Stoffwechselproducte des Bac. pyocyaneus anzuwenden. Dieselben haben sich auch als für meine Zwecke in höchstem Grade geeignet erwiesen.

Experiment 6. Einem Hunde von 8200 g Körpergewicht wurden in die Bauchhöhle 12 ccm Filtrat einer alten (2 monatigen) Bouilloncultur des Bac. pyocyaneus injicirt.

Eine halbe Stunde später wurden in die Bauchhöhle 90 ccm einer 5 proc. Kochsalzlösung injicirt.

Nach 1 Stunde wurden aus der Bauchhöhle 230 ccm Flüssigkeit gewonnen, die 1,3 pCt. NaCl enthielt.

Es wurden injicirt 4,5 g, geblieben sind 2,99 NaCl, resorbirt wurden 1,501 oder 33 pCt. der eingeführten Kochsalzmenge. Die Flüssigkeitsmenge in der Bauchhöhle hat sich dabei um mehr als das $2^1/_2$ vermehrt.

Bei diesem Experiment wurde eine alte Cultur verwendet, welche schwach virulent war. Bei dem nächstfolgenden Experiment überzeugte ich mich, dass die Toxicität der Cultur hier von grosser Bedeutung ist.

Experiment 7. Einem Hunde von 5250 g Körpergewicht wurden in die Bauchhöhle 5 ccm Filtrat einer 8 tägigen Bouilloncultur vom Bac. pyocyaneus injicirt.

Nach 10 Minuten wurden in die Bauchhöhle 50 ccm einer 4,9 proc. Chlornatriumlösung injicirt. 1 Stunde später wurden aus der Bauchhöhle 120 ccm Flüssigkeit gewonnen, die 2,2 pCt. NaCl enthielt.

Es wurden eingeführt 2,45 g; in der gewonnenen Flüssigkeit fanden sich 2,88 Chloride. Die Flüssigkeit in der Bauchhöhle hatte sich um das 2,4 fache vergrössert.

In diesem Falle fand eine Absorption des Salzes nicht statt. Im Gegentheil, die Salzmenge hat sich vergrössert, und die aus den Gefässen transsudirte Flüssigkeit enthielt bei Berechnung auf die hinzugekommenen 70 ccm 0,614 pCt. Chloride. Im 6. und 7. Experiment war die Transsudation aus den Gefässen so bedeutend, dass sich einem unwillkürlich die Frage aufdrängte, ob man es hier mit irgend einem Process, beispielsweise entzündlichem, zu thun habe, der durch die Ein-



führung der Stoffwechselproducte des Bac. pyocyaneus bedingt war und die Absorption behinderte. Wenn auch in diesem Falle die Bedingungen für das Zustandekommen der Wirkung der physikalischen und physikalisch-chemischen Gesetze wahrscheinlich nur eine geringe Aenderung erfahren, so war es trotzdem nötig, etwaige Einwendungen im Auge zu haben. Infolgedessen wurden folgende Controllexperimente angestellt.

Experiment 8. Einem Hunde von 6500 g wurden in die Bauchhöhle 5 ccm Filtrat derselben Bouilloncultur des Bac. pyocyaneus injicirt, die ich im 7. Experiment verwendet hatte. Eine Viertelstunde später wurden in die Bauchhöhle 65 ccm destillirtes Wasser injicirt.

Nach 1 Stunde wurden aus der Bauchhöhle 15 ccm Flüssigkeit gewonnen, die 0,6 pCt. Chloride enthielt.

Eine Transsudation von Flüssigkeit in die Bauchhöhle fand in diesem Falle nicht statt. Im Gegentheil, das injicirte destillirte Wasser gelangte mit bedeutender Schnelligkeit zur Absorption.

Im Experiment 6, 7 und 8 unterliegen die Resorptionserscheinungen augenscheinlich unmittelbarer als in den vorigen Experimenten den Gesetzen der unfreien Diffusion. Es ist schwer, eine andere Ursache dafür zu finden, als den Ausfall der activen Function des Bauchfellepithels, das durch die toxischen Producte der vitalen Function des Bac. pyocyaneus paralysirt war. In einigen Fällen wird dabei nicht nur die Fähigkeit der Resorption aus der Bauchhöhle, sondern auch die exsudative Fähigkeit des Endothels gestört. Ich möchte hervorheben, dass im 7. Experiment die Quantität der Chloride in der Bauchhöhle trotz des hohen Procentgehaltes der in die Bauchhöhle injicirten Flüssigkeit gestiegen ist. Kann denn nicht diese Thatsache als Hinweis auf die Bedeutung der Störung der vitalen Function des Bauchfellepithels in der Pathogenese des Ascites dienen?

Bei der Eröffnung der Bauchhöhle der Versuchsthiere behufs Gewinnung der dort befindlichen Flüssigkeit erregte jedesmal meine Aufmerksamkeit das Omentum majus, dessen Gefässe stets mehr oder minder erweitert und injicirt waren. In Anbetracht der grossen Oberfläche desselben, welche eine Weidefläche für Resorptionen resp. Transsudation darbietet, machte ich den Versuch, den Einfluss der Unterbindung des Omentum majus auf den Resorptionsprocess zu erforschen.

Experiment 9. Einem 11 kg wiegenden Hunde wurden unmittelbar nach Anlegung einer Massenligatur auf das Omentum majus (die Ligatur wurde so angelegt, dass in einem möglichst grossen Theile des Omentums eine Blutcirculation nicht stattfinden konnte) in die Bauchhöhle 100 ccm einer 5,2 proc. Kochsalzlösung injicirt. Die Oeffnung in der Bauchwand wurde mittelst Klemmpincette abgeklemmt, damit die Flüssigkeit nicht zurückfliessen konnte.

1 Stunde später wurden aus der Bauchhöhle 197 ccm Flüssigkeit gewonnen, die 1,6 pCt. NaCl enthielt.

Es wurden 5,2 g eingeführt, geblieben sind 3,15 NaCl, absorbirt wurden 2,05 oder 40 pCt. des injicirten Salzes.

Der Unterschied zwischen den Resultaten dieser Versuchsreihe und denjenigen der ersten Versuchsreihe liegt klar auf der Hand. Aber viel-

leicht vermag die Eröffnung der Bauchhöhle, indem durch dieselbe die Bedingungen des intraabdominellen Druckes geändert werden, an und für sich einen hemmenden Einfluss auf den Resorptionsprocess auszuüben.

Experiment 10. Einem Hunde von 14500 g Körpergewicht wurden durch eine in der Bauchwand angelegte 6 cm lange Oeffnung in die Bauchhöhle 145 ccm einer 4,8 proc. Chlornatriumlösung injicirt. Die Oeffnung wurde wie im vorangehenden Experiment mittels Klemmpincette abgeklemmt.

Nach 1 Stunde wurden aus der Bauchhöhle 170 ccm Flüssigkeit gewonnen, die 1,0 pCt. Chloride enthielt.

Es wurden 6,96 g injicirt, geblieben sind 1,7, absorbirt wurden 5,26 oder 75,6 pCt. des injicirten Salzes.

Die Eröffnung der Bauchhöhle und die damit verbundene Veränderung des Filtrationsdruckes übt im Gegensatz zu den Angaben Hamburger's auf den Resorptionsprocess einen hemmenden Einfluss absolut nicht aus. Den relativ niedrigen Procentsatz der Salzresorption im 9. Experiment müssen wir folglich voll und ganz auf Rechnung der Ausschaltung der Function des Omentums setzen, da die Unterbindung desselben mit solcher Vorsicht ausgeführt wurde, dass von einer Verletzung des Peritoneums auch nicht die Rede sein konnte. Die Bedeutung des Omentums für die Absorption aus der Bauchhöhle glaube ich mit Nachdruck hervorheben zu müssen. Die Rolle des Omentums in der Pathogenese des Ascites wird sich vielleicht als bei weitem nicht indifferent erweisen. Auf Grund der oben mitgetheilten Experimente glaube ich auch zu dem Schlusse gelangen zu können, dass das Endothel der serösen Häute in gleichem Maasse wie das Gefässendothel die Fähigkeit einer „activen“ Thätigkeit besitzt. Es wird nicht Wunder nehmen, wenn es sich herausstellt, dass wir es bei der Bildung des Ascites u. a. auch mit einer eigenartigen Metamorphose der „secretorischen“ Function des Endothels zu thun haben. Die umfangreiche secernirende Oberfläche des Omentums kann in diesem Falle die Ansammlung von ascitischer Flüssigkeit in hohem Grade fördern.

Bei seinen Untersuchungen über die Absorption aus der Bauchhöhle hebt Hamburger den hemmenden Einfluss der Unterbindung der Nierengefässe auf den Process der Resorption aus der Bauchhöhle hervor. Dabei steigt der osmotische Blutdruck und stimmt 2 Stunden nach der Injection mit dem osmotischen Druck der intraperitonealen Flüssigkeit genau überein. Auf diese Weise, bemerkt Verfasser, stellt sich in kurzer Zeit das Gleichgewicht zwischen dem Blutserum und der in der Bauchhöhle befindlichen Flüssigkeit her. Die absolute Höhe des osmotischen Druckes ist jedoch bis zum ursprünglichen Druck des Serums noch nicht gesunken, wie es unter normalen Verhältnissen ohne Unterbindung der Nierenarterien der Fall ist. Die Resultate meiner Experimente stimmen jedoch mit denjenigen Hamburger's nicht überein. Anbei ein Beispiel.

Experiment 11. Bei einem Hunde von 6700 g Körpergewicht wurden beide Nierenarterien unterbunden. Unmittelbar hierauf wurden in die Bauchhöhle 60 ccm einer 5 proc. Chlornatriumlösung injicirt.



1 Stunde später wurden aus der Bauchhöhle 102 ccm Flüssigkeit gewonnen, die 0,9 pCt. Chloride enthielt.

Es wurden eingeführt 3,0 NaCl, geblieben sind 0,918 g, absorbirt wurden 2,082 oder 69 pCt. Salz.

Die Unterbindung der Nierenarterien übt also nach dem Ergebniss meiner Experimente einen bemerkbaren Einfluss auf den Erfolg der Absorption nicht aus. Die Resultate dieser Experimente stimmen mit den von Uschinski bei der Einführung von hypertonischen Lösungen in das Blut erhobenen Befunden vollkommen überein. Indem er mittelst Kryoskops den Gefrierpunkt des Blutes von normalen Thieren und von Thieren, bei denen die Nieren exstirpirt waren, prüfte, konnte er sich überzeugen, dass bei der Einführung einer 10proc. Kochsalzlösung in das Blut die Normalisirung der Tonicität des Blutes in gewissen Grenzen sowohl in dem einen, wie in dem anderen Falle fast gleich vollkommen und gleich rasch vor sich geht.

Nun möchte ich die erhobenen Befunde resumiren. Wie aus dem 2. und 5. Experiment hervorgeht, vermag das Phthornatrium in Lösungen, die im Ganzen 0,5—1,0 pM. Phthornatrium enthalten, in mehr oder minder bedeutendem Grade die Absorption hintan zu halten. Es fällt mir schwer, dieser Thatsache eine andere Erklärung zu geben, als diejenige durch die toxische Einwirkung des Phthornatriums auf das Bauchfellendothel, dessen active Betheiligung am Resorptionsprocess dabei mehr oder minder paralysirt wird. In den Producten der vitalen Function des Bac. pyocyaneus haben wir eine Substanz, welche auf das Endothel noch energischer wirkt als das Phthornatrium (cf. das 6. und namentlich das 7. Experiment). Man dürfte diesen Einfluss der erwähnten Substanzen auf den Absorptionsprocess auf Veränderung der physikalischen Eigenschaften des Peritoneums als einer halb durchgängigen Membran kaum zurückführen können. Man hätte dann folgern müssen, dass die unfreie Diffusion, die Imbibition etc. mit den vitalen Eigenschaften des Protoplasmas eng zusammenhängen und sich, den jeweiligen physiologischen Verhältnissen entsprechend, verändern. Diese Folgerung wäre aber vom Standpunkte der gradlinigen mechanischen Theorien kaum annehmbar. Wir müssen somit anerkennen, dass Absorption aus der Bauchhöhle zum grösseren Theile vom physiologischen Zustand des Peritonealendothels abhängt. Wie das 5. Experiment zeigt, besitzt das Endothel selbst fünf Stunden nach dem Tode des Thieres noch seine vitalen Eigenschaften. In Folge dessen ist auch im erwähnten Experiment trots des Fehlens des Blutstromes, dessen mitschleppende Wirkung nach der Lehre Hamburger's in den Absorptionsprocessen eine Rolle spielt, bis 80 pCt. des injicirten Salzes verschwunden.

Somit dürfte auch in der Frage der Absorption aus der Bauchhöhle der Versuch, alles auf eine Reihe „einfacher" physikalisch-chemischer Processe zurückzuführen, meines Erachtens als misslungen zu betrachten sein, und zwar nicht etwa, weil die Processe, die den Erscheinungen zu Grunde liegen, irgend einer besonderen Natur wären, sondern wegen der



Complicirtheit ihrer Combinationen, die den Gang der Lebenserscheinungen bedingen. Der gewöhnliche Fehler, der hier gemacht wird, besteht darin, dass man, wenn man den Schlüssel zu irgend einer bestimmten Seite der Erscheinungen hat, sich zu sehr beeilt, alles in seiner complicirten Gesammtheit unter eine fertige Formel zu bringen. Darin steckt natürlich die Ursache der endlosen und fruchtlosen Streitigkeiten zwischen den Anhängern der mechanischen und denjenigen der vitalistischen Anschauungen.

Speciell in Bezug auf den vorliegenden Fall ist es beispielsweise möglich, dass der Unterschied in der moleculären Concentration der in die Bauchhöhle injicirten Flüssigkeit und des Protoplasmas des Peritonealepithels die active Thätigkeit des Letzteren anregt, wobei es zugleich die Eigenschaften seiner Halbdurchgängigkeit gewissermassen verändert. Das Bild erklärt eine weitere Complication dadurch, dass die Absorption in gewissen Abtheilungen unter gewissen Lebensverhältnissen sich auch nach den physikalisch-chemischen Gesetzen vollziehen, die wir von den todten Membranen her kennen. Dies alles erheischt weitere sorgfältige Bearbeitung. Es ist möglich, dass dabei auch die Frage der Pathogenese des Ascites eine verschiedenartige Beleuchtung erfahren wird, da das Peritonealendothel bei der Entstehung des Ascites kaum eine rein passive Rolle spielt. Leider musste ich wegen zwingender anderweitiger Umstände meine Untersuchungen abbrechen. Indem ich dieselben in möglichst kurzer Zeit wieder aufzunehmen beabsichtige, wollte ich vorläufig in diesem kurzen Bericht einige der von mir erzielten Resultate veröffentlichen.

Schlüsse.

1. Die Absorption von hypertonischen Chlornatriumlösungen aus der Bauchhöhle hängt in bedeutendem Grade vom Zustande der vitalen Function des Peritonealendothels ab. In diesem Sinne muss man letzterem im Process der Resorption eine „active“ Rolle beimessen.

2. Die Producte der vitalen Function des Bac. pyocyaneus üben auf diese Function des Endothels einen paralysirenden Einfluss aus.

3. Im Process der Resorption aus der Bauchhöhle spielt das Omentum majus eine nicht unwichtige Rolle.

4. Das Peritonealendothel vermag seine vitalen Eigenschaften auch 5 Stunden nach dem Tode des Thieres aufrecht zu erhalten.

5. Der Versuch, den complicirten Process der Resorption aus der Bauchhöhle auf eine Reihe rein physikalisch-chemischer Processe zurückzuführen, ist vorläufig als misslungen zu betrachten.

Vorstehende Arbeit habe ich auf Anregung des hochverehrten Herrn Professors N. G. Uschinski ausgeführt, dem ich für die Rathschläge und Anleitung, die mir bei der Ausführung der Arbeit von seiner Seite zu Theil wurden, an dieser Stelle meinen aufrichtigsten Dank sage.



Literatur.

Cohnstein, Pflüger's Archiv. 1896. 63.

Derselbe, Ergebnisse der allgemeinen Pathologie von Lubarsch und Ostertag. 1896.

Fick, Moleschott's Untersuchung. 1857.

Hamburger, Archiv f. Anat. u. Physiol. 1895 und 1896.

Derselbe, Osmotischer Druck und Ionenlehre. 2. 1904.

Heidenhain, Pflüger's Archiv. 1895. 62.

Orlow, Pflüger's Archiv. 1895. 59.

Paschutin, Vorlesungen der allgemeinen experimentellen Pathologie. 1881. Bd. II. S. 762. St. Petersburg.

Roth, Archiv f. Anat. u. Physiol. 1899.

Starling, Journal of Physiology. 1896. 19.

Starling and Leathes, Journal of Physiology. 1895. 18.

Starling and Tubby, Journal of Physiology. 1894. 14.

Uschinski, Ueber die Einführung von hypertonischen Lösungen in das Blut. Warschau 1904.

Derselbe, Vorlesungen über allgemeine experimentelle Pathologie. 1908. Bd. 2. St. Petersburg.

Winter, Archiv de Physiologie. 1896.



XX.

Aus der medicinischen Klinik der Akademie für prakt. Medicin zu Düsseldorf (Director: Prof. Dr. Hoffmann).

Blutuntersuchungen nach Verabreichung von Halogensalzen.

(Ein Beitrag zur hämostyptischen Wirkung der Bromide und Chloride.)

Von

Dr. **Reinhard von den Velden,** Oberarzt,

Priv.-Doc. für innere Medicin und exp. Pathologie an der Universität Marburg a. L.

(Mit 3 Curven im Text.)

Seit den grossen Fortschritten auf dem Gebiete der modernen Pharmakologie — den vereinten Arbeiten der Chemotherapie, der Serologie und der Pharmakologie im alten, engeren Sinne — ist die Klinik im Stande, eine planvollere, rationellere Therapie zu treiben, als es ihr bisher möglich war. Die Isolirung der wirksamen Gruppen aus den verschiedensten Droguen, die Festlegung ihrer Pharmakodynamik unter physiologischen und vor allem unter pathologischen Verhältnissen, die Einführung der wissenschaftlichen Controlle ihrer Wirksamkeit, die sog. Titrirung oder Auswerthung, geben uns die Möglichkeit, am Krankenbett auf wissenschaftlicher Basis individualisirend therapeutisch thätig zu sein und uns nicht nur auf die rohe Empirie zu verlassen. Die Aufdeckung der Beziehung zwischen der Constitution der verschiedenen Arzneimittel und ihrer Wirkung im thierischen Organismus, die Untersuchung über die Vertheilung der Arzneistoffe im Thierkörper unter normalen Verhältnissen und das Gesetz von der veränderten Vertheilung unter pathologischen Zuständen, die Benutzung einzelner chemischer Gruppen als „Lastwagen" oder „Steuer" zur Regelung der Arzneivertheilung im Körper, alles dies u. a. m. hat dazu beigetragen, der Chemotherapie in Theorie und Praxis eine bedeutende Rolle zuzuweisen.

Trotz dieser, hier nur in den Hauptzügen skizzirten Fortschritte, weist die klinische Therapie noch eine Anzahl von Mitteln auf, die, zum Theil aus der alten Volksmedicin hervorgegangen, trotz mangelnder wissenschaftlicher Basis wegen ihrer Wirksamkeit nicht fallen gelassen werden. Selbst kritische klinische Beobachter können sich der Wirkung solcher Therapeutica nicht verschliessen, wenn uns auch vorerst die experimentelle

Forschung noch keinen Aufschluss über den Wirkungsmodus geben kann; sei es, dass die Versuchsanordnung am Menschen sich nicht ausführen lässt, dass man also auf das Thierexperiment recurriren muss, das uns ja, selbst wenn wir der Pawlow'schen Mahnung folgend, am pathologischen Thier arbeiten, nur einen modificirten Ausschnitt aus dem pathologischen Bilde am Menschen zu geben vermag, sei es, dass unsere Untersuchungstechnik zu unvollkommen ist.

Oft hat uns die experimentelle Forschung in diese dunklen traditionellen Therapeutica Klarheit gebracht und mit manchem absolut irrelevanten Mittel aufgeräumt, indem sie uns nachwies, dass der supponirte Effect unmöglich, unsere Beobachtung also falsch sei und dass in gewissen Fällen der Erfolg auf dem Eintreten eines dritten unbeachteten Factors basire, dass also das post hoc kein propter hoc involvire.

Unter den Mitteln, die sich trotzdem im Arzneischatz, allerdings weniger im klinischen, als in dem des practischen Arztes und Lungenspecialisten gehalten haben, spielt das Chlornatrium als Hämostypticum eine nicht unwichtige Rolle, und ich gebe im Folgenden die Untersuchungen wieder, die ich in den letzten $1^1/_2$ Jahren am Thier und Menschen vorgenommen und deren practische Bedeutung und Verwerthbarkeit nach den ersten orientirenden Versuchen mit Lichte (19) ich schon an anderen Stellen (33) betont habe.

Zur Geschichte dieser Therapie ist zu erwähnen, dass die Aufzählung des Kochsalzes unter den Mitteln zur Behandlung der Hämoptoe in den einschlägigen Lehrbüchern nirgends zu vermissen ist [Sticker (32), Ortner (27), Weismayr (34) u. A.]. Es wird die stomachale Zufuhr eines Esslöffels voll NaCl in Wasser gelöst empfohlen, und die Wirksamkeit durch ärztliche Beobachtung, wie durch die Allgemeinverbreitung, die diese Therapie haben soll, bezeugt. Obwohl zuverlässige Beobachter von dem Effect dieses Vorgehens überzeugt waren, findet sich in der einschlägigen Literatur diese Therapie eigentlich nirgends als souveränes Mittel empfohlen. Zum Theil figurirt sie sogar unter anderen Mitteln, deren hämostyptischer Werth, wie ich anderen Ortes zeigen werde, ein äusserst problematischer ist. Es finden sich nur wenig Versuche einer wissenschaftlichen Erklärung dieses therapeutischen Vorgehens. Die meisten Autoren glaubten an eine reflectorische Erweiterung der Bauchgefässe, hervorgerufen durch den Reiz dieser Salzmengen auf die Magendarmschleimhaut. Es sollte dann gleichsam, wie im Goltz-schen Klopfversuch beim Frosch, eine Splanchnicusparese eintreten, eine Ansammlung des Blutes im Abdomen stattfinden, und in Folge dieses Collapses Blutdruck wie Strömungsgeschwindigkeit (!) im grossen und im kleinen Kreislauf sinken. Von anderer Seite wird sogar ein vasoconstrictorischer Reflex vom Magen oder Darm auf die Blutgefässe der Lungen angenommen. Alle diese Erklärungsversuche lassen sich dadurch als nicht zutreffend erledigen, dass ich niemals klinisch einen Befund erheben konnte, der auf eine stärkere Ablenkung der Blutmassen in das Abdomen mit secundärer Anämie anderer Gefässgebiete schliessen liess. Auch bei der klinisch-experimentellen Untersuchung der Kreislaufverhältnisse im Armgefässbezirk beim Menschen konnten wir, selbst bei



Verabreichung grosser Dosen Kochsalz per os keinerlei Befunde erheben, die eine Deutung im obigen Sinne hätten zulassen können [Sonnenkalb (31)]. Vor Allem aber wird dieser ganze Erklärungsversuch dadurch beseitigt, dass, wie ich schon gleich vorwegnehmen will, selbst bei parenteraler Zufuhr des Kochsalzes, also ohne Reizung des Magendarmkanals sich der später zu schildernde typische Effect einstellte. Eine andere Erklärungsmöglichkeit nimmt Grawitz (10) an, der bei seinen Untersuchungen über den Flüssigkeitsaustausch des Blutes mit dem Gewebe nach Zufuhr von Kochsalz Concentrationsveränderungen fand, die er in Beziehung zu der hämostyptischen Wirkung dieses Mittels brachte. Er wies nämlich bei stomachaler Zufuhr des NaCl eine Bluteindickung nach. Dieser Erklärungsversuch, der den wirklichen Verhältnissen, wie wir bald sehen werden, am ehesten nahe kommt, geht von der Auffassung aus, dass die Eindickung des Blutes, die also eine bessere Gerinnungsmöglichkeit in sich schliessen sollte, durch Ablenkung von Wasser in den Darm zu Stande komme; da man aber, diesem Gedankengang folgend, bei Verabreichung salinischer Abführmittel, bei denen Grawitz auch eine, allerdings nicht so starke Bluteindickung constatiren konnte, keinen deutlichen hämostyptischen Effect erblickte, so hielt man theilweise diesen Erklärungsversuch von Grawitz für nicht richtig. Zur Kritik dieser Grawitz'schen Ansicht muss vor allem betont werden, dass, wie mich eine Reihe von Untersuchungen gelehrt haben, die Bestimmung des specifischen Gewichtes des Blutes durch Capillarpyknometrie am Capillarblut des Menschen keine absolut sichere Methode darstellt, wie weiter unten noch gezeigt werden soll; und selbst wenn wir unter Umständen brauchbare Werthe bekommen können, so müssen wir uns doch daran erinnern, dass auf einer Concentrationsänderung geringeren Grades an irgend einer Stelle des Kreislaufes sich nicht analoge Veränderungen in sämmtlichen Gefässgebieten zu zeigen brauchen, sondern sich ebensowohl conträre Befunde in den einzelnen Bezirken erheben lassen; namentlich sei hier schon auf die Unterschiede des Capillar- und Venenblutes hingewiesen, auf die Blutarten also, die unseren Untersuchungen am Menschen zugänglich sind. Wenn wir nun auch annehmen müssen, dass bei der ganzen Kochsalztherapie Concentrationsänderungen eintreten, so ist es doch nicht die Bluteindickung, die hier den springenden Punkt darstellt, um so mehr, als wir, wie sich zeigen wird, bei den besten Effecten eine deutliche Blutverdünnung werden constatiren können.

Ueberlegt man sich mit Rücksicht auf die bisher vorliegenden spärlichen Untersuchungen und unter Zugrundelegung der bekannten Arbeiten der Ludwig'schen Schule [v. Brasol (4), Klikowicz (16), Heidenhain (12), Magnus (22) u. A.] über die Veränderung des Kreislaufes, resp. des Blutes bei Kochsalzzufuhr, welche Möglichkeiten einer Erklärung der Kochsalzwirkung a priori in Betracht kommen, so muss man von vornherein ausschliessen, wie das ja oben schon angedeutet wurde, dass in Folge einer Aenderung der Blutvertheilung durch allgemeine oder locale Querschnittsänderungen der Gefässe eine Blutstillung zu Stande

kommen könne, so zu sagen durch „Ablenkung" der Blutmenge von der blutenden Stelle. Alle die Therapeutica, die auf einer solchen Basis aufgebaut zur Blutstillung empfohlen werden, haben, schon rein theoretisch betrachtet, wenig Wahrscheinlichkeit für sich, und zeigen sich auch im Experiment, wie anderen Ortes besprochen werden soll, garnicht oder nur wenig wirksam. Es käme also nur in Betracht eine Beeinflussung des Gerinnungsactes selber durch Eingreifen an irgend einer Stelle des Gerinnungschemismus. Bei der Complicirtheit des immer noch nicht ganz geklärten complexen Vorganges der Gerinnung schien es von vornherein am wahrscheinlichsten zu sein, dass dem Kochsalz oder dem Na und dem Cl eine Katalysatorenrolle zuzuschreiben sei, um so eher, als bei Untersuchungen über die H_2O_2 zersetzende Kraft des Blutes sich bei Kochsalzzufuhr eine Verstärkung der sogenannten „Katalasenwirkung" des Blutes nachweisen liess (33). Zu denken war natürlich auch an eine specifisch-chemische Wirkung oder daran, dass in dem durch das Kochsalz veränderten chemischen Milieu der Ablauf der Fermentwirkung ein anderer sei. Wie sich im Verlaufe der Untersuchungen die einzelnen Möglichkeiten ausschliessen liessen, wird im Folgenden gezeigt werden.

Der Plan der Untersuchung war also folgender, dass zunächst in vitro, also sozusagen am überlebenden Organ die Beeinflussung des Gerinnungsactes durch Kochsalz untersucht und dann zu den Untersuchungen am Thier, bezw. am Mensch, in vivo, übergegangen wurde.

Methodik: Ich bediente mich dabei des von Bürker (5) angegebenen Apparates zur Bestimmung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes, zu dessen Beschreibung ich auf die Originalarbeiten von Bürker verweise. Ich möchte nur betonen, dass bei genauer Innehaltung der von Bürker gegebenen Vorschriften dieser Apparat die bestmöglichsten Resultate liefert, die man meines Erachtens überhaupt von einem klinisch verwerthbaren Apparate verlangen kann, der mit derartig kleinen Substanzmengen arbeitet. Die genaueste Innehaltung der Temperatur, die peinlichste Staubfreiheit, die möglichst gleiche Tropfengrösse, die Art der Blutentnahme u. a. m. sind Dinge, die subtilst gehandhabt werden müssen, um einen Erfolg zu garantiren, und ich möchte nicht verfehlen, an dieser Stelle der Mitarbeit von Fräulein L. Beyer dankend zu gedenken, die sich den ca. Eintausend Einzelbestimmungen mit unterzogen hat. Die Blutentnahme erfolgte meist aus dem Ohr oder aus der Fingerkuppe. Die Verdünnungsflüssigkeit war destillirtes Wasser. Da es sich sowohl am Thier als am Mensch zumeist um sogenannte acute Versuchsanordnungen handelte, die sich im Verlaufe von 1—1½ Stunden erledigten, so kamen die normaler Weise einsetzenden geringen physiologischen Schwankungen der Gerinnungsstärke nicht weiter in Betracht, nachdem wir uns durch eine Reihe von Vorversuchen davon überzeugen konnten, dass während 1½—2 Stunden beim Menschen die Gerinnungsfähigkeit sich so gut wie garnicht änderte, wie aus dem folgenden Protokolle ersichtlich ist:



Protokoll XXV. Gesunder junger Mann. Fingerbeerenblut.

Zeit	Wasserbad		Gerinnungszeit
	vorher	nachher	
4 Uhr 30 Min.	25° C.	25° C.	$4^1/_2$ Min.
4 „ 36 „	„	„	$4^1/_2$ „
4 „ 45 „	„	„	$4^1/_4$ „
5 „ — „	„	„	$4^1/_4$ „
5 „ 20 „	„	„	$4^1/_2$ „
5 „ 40 „	„	„	$4^1/_4$ „
6 „ — „	„	„	$4^1/_2$ „

Während $1^1/_2$ Stunden geringfügige Schwankungen, die auch in der Technik begründet sein können.

Etwas vorsichtiger muss man mit der Verwerthung der Untersuchungen beim Kaninchen sein. Während beim Menschen nach unseren Erfahrungen meist 2—3 Voruntersuchungen genügten, um einen constanten Anfangswerth zu erhalten, zeigte sich hier und da, allerdings selten, bei Kaninchen eine Schwankung der Gerinnungsfähigkeitszahl, die ich mir nicht anders erklären kann, als durch den ungeheuer labilen Kreislauf bei diesen Thieren, den wir ja auch bei unseren sonstigen Kreislaufuntersuchungen hier sehr in Rechnung ziehen müssen. Warum sich hierbei die Gerinnungsfähigkeit ändern kann, darüber soll vorerst nicht discutirt werden. Es war in Folge dessen bei diesen Thieren nothwendig, durch eine längere Zeitperiode der Vorbeobachtung sich von der Constanz der Gerinnungsfähigkeitszahl zu überzeugen.

Folgendes Protokoll möge dies Verhalten illustriren:

Protokoll X. Kaninchen, 1800 g. Blutentnahme aus der Ohrvene.

Zeit	Wasserbad		Gerinnungszeit
	vorher	nachher	
11 Uhr 10 Min.	25,0° C.	25,0° C.	$3^1/_2$ Min.
11 „ 15 „	24,9° C.	24,9° C.	$2^1/_2$ „
11 „ 19 „	25,0° C.	25,0° C.	2 „
11 „ 24 „	„	„	$1^1/_2$ „

Das Thier wurde während des Versuches geschlossen in einem Kasten gehalten. Ausser der geringen Blutentnahme wurden keine Eingriffe an ihm vorgenommen.

Eine derartige spontane Aenderung der Gerinnungsfähigkeit beim Thier fand sich unter meinen 34 Thierversuchen erst einmal; kleinere Schwankungen irregulärer Natur sind häufiger; doch überschreiten sie im Allgemeinen nicht $^1/_2$ Minute. Folgendes Protokoll XVII zeigt den Normalablauf der Gerinnung beim Thier wenn kein Eingriff an ihm vorgenommen wird.

Aus diesen angegebenen Zahlen geht schon das eine hervor, dass wir nämlich keine Standardzahl für die Gerinnungsfähigkeit besitzen; sie schwankt, wie ja auch schon Bürker betont hat, unter normalen Verhältnissen in einer gewissen Breite, was für unsere Untersuchungen insofern nicht von Bedeutung ist, als wir die jeweils vorhandene Gerin-

Protokoll XVII. Kaninchen, 1600 g. Blutentnahme: Ohrvene.

Zeit	Wasserbad		Gerinnungszeit
	vorher	nachher	
9 Uhr — Min.	25,1° C.	25° C.	2 Min.
9 „ 10 „	24,9° C.	„	2½ „
9 „ 14 „	25,0° C.	„	2½ „
9 „ 18 „	„	„	2 „
9 „ 25 „	„	„	2½ „
9 „ 35 „	„	„	2 „
9 „ 50 „	„	„	2 „

An dem im Kasten gehaltenen Thier wurden sonst keine Eingriffe vorgenommen.

nungsfähigkeit als sogenannten Nullpunkt betrachten können und nur Schwankungen in Beziehung zu unseren Eingriffen bringen werden, die entweder ausserhalb der physiologischen Breite liegen, oder durch die ganze Form und die Constanz ihres Verlaufes als nicht zufällig betrachtet werden müssen. Zur Kritik der Bürker'schen Methode möchte ich nur noch anführen, dass Controluntersuchungen, unter anderen Gesichtspunkten unternommen, in Reagenzgläschen und feuchten Kammern, wie sie auch Morawitz (23, 24) u. A. schon verwandt haben, mir analoge Resultate lieferten; die Schwankungen, die sich im Verlaufe der Versuche ergaben, zeigten sich bei allen Versuchsanordnungen in principiell gleicher Form, nur bei der Bürker'schen in bedeutend genauerer, einfacherer und sicherer Weise.

Es wurden in der feuchten Kammer bei einer Temperatur von 25° C. in breite Reagenzgläschen 2 ccm Blut — direct aus der Armvene entnommen — gefüllt und beobachtet, wann bei Umlegen des Röhrchens sich die ersten Gerinnungserscheinungen zeigten, bemerkbar an einem deutlichen „Dickflüssigwerden" des Blutes. Man bekommt bei diesem Vorgehen natürlich andere absolute Werthe, die man mit den Bürker'schen nicht vergleichen kann. Die Brauchbarkeit der beiden Methoden erhellt jedoch daraus, dass sich „acute" Schwankungen grösseren Maassstabes — wie sie bei verschiedenen Eingriffen eintraten — sich in völlig analoger Weise in beiden Versuchsanordnungen documentirten. Ich habe diese Doppelbestimmungen bei bestimmten Fällen — im Ganzen 6mal — vorgenommen und führe ein Protokoll gleich hier an, als eine Controluntersuchung zu der Bürker'schen Methode.

Gerinnung nach Bürker am Capillarblut (Tropfen) bei 25° 4½ Min.
„ in feuchter Kammer am Venenblut (2 ccm) bei 25° 12 „
Nach Vornahme eines Eingriffes (cf. hinten)
nach Bürker . . . . 2 „
in feuchter Kammer . . . . 5 „

Aus den Gerinnungszahlen geht hervor, dass beide Methoden mit der gleichen Schärfe arbeiten und dass vor Allem — wenigstens in den vorliegenden Eingriffen — Aenderungen der Gerinnungsfähigkeit sich ebensowohl am Capillar- wie am Venenblut zeigen.



Untersuchungen über die Beeinflussung der Gerinnungsfähigkeit in vitro.

Geht man so vor, dass man anstatt des Tropfens destillirten Wassers im Bürker'schen Apparate dem Blute einen Tropfen einer Salzlösung zusetzt, so findet sich bei Verwendung einer physiologischen Kochsalzlösung keine nennenswerthe Aenderung, vielleicht eine leichte Neigung zur Gerinnungsverlangsamung im Vergleich mit den Werthen, die wir bei Zusatz von destillirtem Wasser bekommen haben. Diesen Befund konnte auch Bürker schon erheben. Geht man aber dazu über, stärkere Concentrationen zu wählen, so ergibt sich ein Befund, den am besten folgendes Protokoll illustrirt.

Verdünnungs-flüssigkeit	Wasserbad		Gerinnungszeit
	vorher	nachher	
Destillirtes Wasser .	25° C.	25° C.	$4^1/_2$ Minuten.
" " .	"	"	$4^1/_2$ "
0,9 proc. NaCl-Lösung	"	"	$4^1/_2$ "
3 " "	"	"	Nach 10 Min. noch keine Gerinnung.
5 " "	"	"	" 10 " " " "
10 " "	"	"	" 15 " " " "

Die Untersuchung erfolgte stets mit dem Blut des gleichen Patienten, das am Ende des Versuches die gleiche Gerinnungsfähigkeit zeigte (gegen dest. Wasser) wie zu Anfang.

Mehrfache Anstellung dieser Versuchsanordnungen zeitigte stets die gleichen Resultate, und es besteht also kein Zweifel, dass bei Zusatz von Salzlösungen in der Concentration von 3—10 pCt. bei der Bürker'schen Versuchsanordnung eine starke Hemmung und keine Beschleunigung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes eintritt. Es würde also dieses übereinstimmen mit dem von Schwalbe (30) bei seinen Untersuchungen am überlebenden Blute im Hollundermarkblättchen erhobenen Befunde. Er konnte hierbei eine Hemmung der Gerinnung bei Anwendung starker Concentrationen von NaCl constatiren, während er bei Zusatz von 2—10 pCt. NaCl eine Beschleunigung sah, unter vermehrter Erythrocytenabschnürung und Blutplättchenbildung. Dieser Befund liess sich nach unseren Resultaten nicht nachweisen, da auch hier schon bei einer 3 proc. Kochsalzlösung Gerinnungshemmung zu constatiren war. Doch mögen diese Unterschiede in der Methodik begründet sein, und es soll hier nicht weiter darüber discutirt werden, da eine hinreichende Zahl solcher Resultate uns von der Constanz dieser Erscheinungen überzeugte.

Anfügen möchte ich hier gleich die Versuche, die aus später zu erläuternden Gesichtspunkten mit Jod- und Bromsalzen in vitro angestellt wurden; und zwar erfolgte hier der Zusatz zum Blute in Concentrationen, die den Kochsalzlösungen äquimolecular waren. So wurden in derselben Weise, wie oben für das Kochsalz angegeben, Versuche mit Bromnatrium vorgenommen, über deren Resultat das folgende Protokoll orientiren möge.



Verdünnungsflüssigkeit	Wasserbad		Gerinnungszeit
	vorher	nachher	
Destillirtes Wasser . .	25° C.	25° C.	$4^1/_2$ Minuten.
" " . .	"	"	$4^1/_4$ "
1,76 proc. BrNa-Lösung (= 1 proc. NaCl-Lösung)	"	"	5 "
Desgl.	"	"	$5^1/_2$ "
8,8 proc. BrNa-Lösung (= 5 proc. NaCl-Lösung)	"	"	Nach 10 Min. noch kein Fibrinfaden.

Die Versuchsanordnung ist die gleiche wie im vorstehenden NaCl-Versuch in vitro.

Wir ersehen also auch hieraus, dass bei einer 1,76 procentigen BrNa-Lösung sich ein Befund erheben lässt, der demjenigen bei Verwendung einer 1 proc. NaCl-Lösung erhobenen gleicht, d. h. es findet sich eine geringe Hemmung der Gerinnung, dagegen eine starke Hemmung bei einer 8,8 proc. BrNa-Lösung, entsprechend ungefähr einer 5 proc. NaCl-Lösung. Die Discussion dieser Resultate sei auf später verschoben und nur noch angefügt die in vitro gewonnenen Resultate bei JNa-Zusatz.

Verdünnungsflüssigkeit	Wasserbad		Gerinnungszeit
	vorher	nachher	
Destillirtes Wasser . .	25° C.	25° C.	5 Minuten.
" " . .	"	"	$5^1/_4$ "
2,56 proc. JNa-Lösung .	"	25,1° C.	9 "
12,8 " " .	"	"	Nach 10 Min. noch kein Fibrinfaden.

Es findet sich also auch bei Zusatz von Jodalkalisalzlösungen in einer der 1 und 5 proc. NaCl-Lösung aequimolecularen Menge principiell der gleiche Effect der Gerinnungshemmung in vitro. Die Versuchsanordnung war sonst genau die gleiche wie in den vorstehenden Protokollen.

Es lässt sich demnach sagen, dass in Bestätigung älterer Untersuchungen sich eine Beschleunigung der Gerinnungsfähigkeit bei Zusatz stärkerer Kochsalzconcentrationen in vitro nicht constatiren lässt. Es tritt im Gegentheil eine Hemmung ein, und zwar in gleicher Weise auch bei Zusatz von Jodiden und Bromiden.

Untersuchungen über die Beeinflussung der Gerinnungsfähigkeit im Thierkörper.

A. Kaninchenversuche.

Da die stomachale Zufuhr stärkerer Salzlösungen beim Kaninchen bekanntlich keine einwandsfreie Versuchsanordnung darstellt, wurden die Versuche mit subcutaner Injection der betreffenden Salzlösung vorgenommen. Die Thiere erhielten die Injection unter die Rückenhaut, die Bestimmung erfolgte aus dem Venenblut der Ohren. Verwandt wurde eine 10—20 proc. NaCl-Lösung, die in Mengen von 5—10 ccm injicirt wurde. Die Injection wurde ohne Beschwerden vertragen.

Folgende Protokolle mögen als Paradigma für die Wirkung dienen:

Protokoll XV. Kaninchen, 2000 g. Blut aus Ohrvene.

Zeit	Wasserbad vorher	Wasserbad nachher	Gerinnungszeit
4 Uhr 50 Min.	25,0° C.	25,0° C	3 Min.
4 „ 55 „	„	„	3 „
5 „ — „	10 ccm 20 proc. NaCl-Lösung unter die Rückenhaut injicirt; leichte Massage d. Injectionsstelle.		
5 „ 10 „	25,1° C.	25,0° C.	$1^1/_2$ Min.
5 „ 20 „	25,0° C.	24,9° C.	1 „
5 „ 30 „	25,1° C.	25,0° C.	2 „
5 „ 40 „	25,0° C.	„	2 „
5 „ 50 „	„	„	$1^1/_2$ „
6 „ — „	„	„	2 „
6 „ 20 „	„	24,9° C.	$2^1/_2$ „
6 „ 40 „	„	25,0° C.	3 „

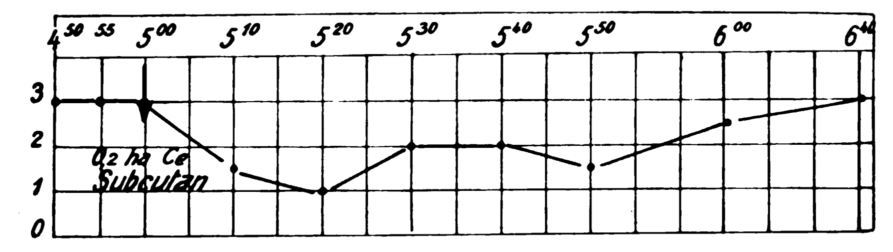
Die Injection wurde ohne Beschwerden vertragen.

Protokoll XVI. Kaninchen, 1900 g. Blut aus Ohrvene.

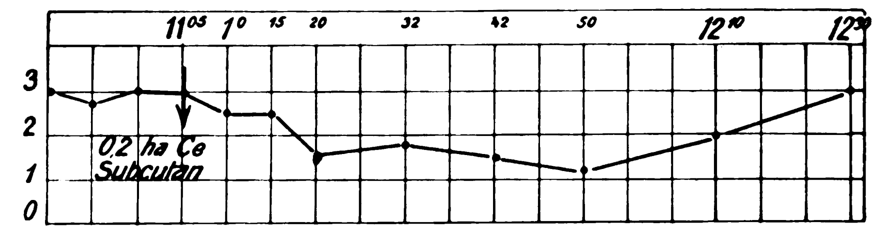
Zeit	Wasserbad vorher	Wasserbad nachher	Gerinnungszeit
10 Uhr 45 Min.	25,0° C.	25,1° C.	$2^3/_4$ Min.
10 „ 50 „	„	25,0° C.	3 „
10 „ 55 „	„	„	$2^3/_4$ „
11 „ — „	„	„	3 „
11 „ 05 „	10 ccm 20 proc. NaCl-Lösung unter die Rückenhaut injicirt und massirt.		
11 „ 10 „	25,1° C.	25,1° C.	$2^1/_2$ Min.
11 „ 15 „	25,0° C.	25,0° C.	$2^1/_2$ „
11 „ 20 „	„	„	$1^1/_2$ „
11 „ 32 „	„	„	$1^3/_4$ „
11 „ 42 „	„	„	$1^1/_2$ „
11 „ 50 „	„	24,9° C.	$1^1/_4$ „
12 „ 10 „	„	25,0° C.	2 „
12 „ 25 „	„	„	3 „
12 „ 45 „	„	„	3 „

Die Resultate dieser Versuche — es wurden im Ganzen 10 Versuche vorgenommen — sind vollkommen übereinstimmend, d. h. sie zeigen eine deutliche Erhöhung der Gerinnungsfähigkeit, die nach 10—20 Minuten spätestens ihren Höhepunkt erreicht hat und sich dann etwa 1 Stunde lang hinzieht, um nach $1^1/_2$ Stunden, gerechnet von dem Momente der Injection, ungefähr wieder ihr Normalniveau zu erreichen. Die Darstellung dieser Resultate in Curvenform orientirt am besten über diesen Verlauf.

Protokoll XV.



Protokoll XVI.



B. Versuche an Menschen bei stomachaler Zufuhr.

Es wurde zunächst gesunden Patienten der Klinik per os eine Dosis von 5—10 g, unter Umständen auch bis 15 g Kochsalz verabreicht. Es sind dies Mengen, die z. B. im Vergleich zu den spontan von blutenden



Phthisikern genommenen Kochsalzmengen gering sind, da diese oft ohne weiteres 20—30 g verschlucken. Das Salz wurde in Leitungswasser oder in kohlensaurem Wasser gelöst verabreicht und hat im allgemeinen niemals stärkere subjective wie objective Beschwerden von Seiten des Magendarmcanals bei Gesunden hervorgerufen. Vor Allem war niemals, wie das ja schon vorne erwähnt wurde, eine Brech- oder Collapswirkung zu constatiren. Die folgenden Protokolle mögen über die hierbei gefundenen Verhältnisse, ebenso wie die angefügte Curve orientiren.

Protokoll XI. Gesunder Mann.

Zeit	Wasserbad		Gerinnungszeit
	vorher	nachher	
11 Uhr 15 Min.	25.0° C.	25,0° C.	$3^3/_4$ Min.
11 „ 20 „	„	„	$3^1/_2$ „
11 „ 29 „	„	„	$3^1/_2$ „
11 „ 30 „	10,0 g NaCl per os.		
11 „ 35 „	25,1° C.	25,0° C.	$1^1/_2$ Min.
11 „ 40 „	25,0° C.	„	$1^1/_2$ „
11 „ 45 „	„	„	1 „
11 „ 55 „	„	„	$2^1/_2$ „
12 „ 10 „	„	„	$2^1/_2$ „
12 „ 25 „	„	„	3 „

Protokoll XXI. Gesunder Mann.

Zeit	Wasserbad		Gerinnungszeit
	vorher	nachher	
5 Uhr 20 Min.	25,0° C.	25,0° C.	$3^1/_2$ Min.
5 „ 25 „	„	„	$3^1/_2$ „
5 „ 30 „	10,0 g NaCl per os.		
5 „ 35 „	25,0° C.	25,0° C.	$3^1/_2$ Min.
5 „ 42 „	„	„	$^1/_2$ „
5 „ 50 „	„	„	2 „
6 „ 15 „	„	„	$2^1/_2$ „
6 „ 30 „	„	„	3 „

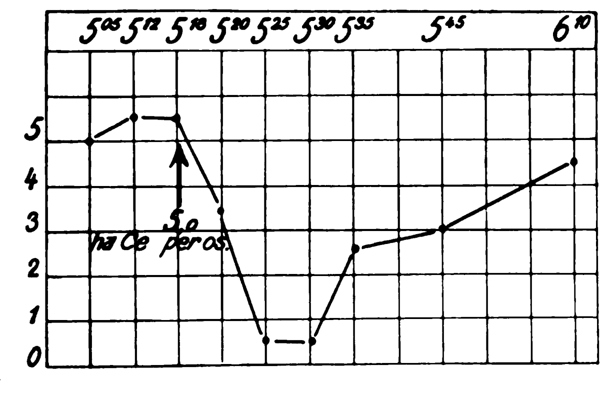
Protokoll XIX. Gesunder Mann.

Zeit	Wasserbad		Gerinnungszeit
	vorher	nachher	
5 Uhr 05 Min.	25,0° C.	25,0° C.	5 Min.
5 „ 12 „	25,1° C.	„	$5^1/_2$ „
5 „ 18 „	5,0 g NaCl per os.		
5 „ 20 „	25,0° C.	25,0° C.	$3^1/_2$ Min.
5 „ 25 „	„	„	$^1/_2$ „
5 „ 30 „	„	„	$^1/_2$ „
5 „ 35 „	„	„	$2^1/_2$ „
5 „ 45 „	„	„	3 „
6 „ 10 „	„	„	$4^1/_2$ „

Protokoll IV. Gesundes Mädchen.

Zeit	Wasserbad		Gerinnungszeit
	vorher	nachher	
9 Uhr 50 Min.	25,1° C.	25,0° C.	5 Min.
10 „ — „	25,0° C.	„	5 „
10 „ 10 „	10,0 g NaCl per os.		
10 „ 16 „	25,0° C.	25,0° C.	$2^1/_2$ Min.
10 „ 20 „	„	„	3 „
10 „ 30 „	„	„	$3^1/_2$ „
10 „ 40 „	„	„	5 „
11 „ — „	„	„	$4^3/_4$ „

Protokoll XIX.



Die Durchmusterung dieser Protokolle, von denen ich jetzt im Ganzen 45 an normalen Patienten gewonnene besitze, zeigt den

gleichen Effect, wie wir ihn oben bei den Kaninchenuntersuchungen bei subcutaner Zufuhr constatiren konnten, d. h. wir sehen in dem Capillarblut der Fingerbeeren oder des Ohres eine über jeden Zweifel erhabene gesetzmässige Erhöhung der Gerinnungsfähigkeit eintreten, die meist schon nach 5—7 Minuten beginnt, nach 15 Minuten etwa ihren Höhepunkt erreicht, um dann wieder etwa 1 Stunde im Durchschnitt nach Einverleibung des Kochsalzes auf den Ausgangswerth zurückzukehren. Wir sehen dabei keine springenden Werthe, sondern ein gleichmässiges Fallen und dann Wiederansteigen der Gerinnungsfähigkeitszahlen, was sich bei Anlegung einer Curve in einer deutlichen mehr oder weniger tiefen Mulde documentirt. Dabei ist die Stärke der Erhöhung der Gerinnungsfähigkeit verschieden. Im Allgemeinen ist sie mindestens um das Doppelte erhöht, öfters um mehr. Doch zeigt sich die Stärke und die Dauer des Effects nicht abhängig von der Grösse der Dosis und es scheinen mir vorwiegend verschiedene Resorptionsbedingungen, Füllungszustände des Intestinaltractus u. a. m. hierbei mitzuspielen. Wichtig in theoretischer wie in praktischer Hinsicht ist es immerhin, dass im Allgemeinen grössere Dosen von 10—15 g durchaus keinen stärkeren Effect auf die Gerinnungsfähigkeit auszulösen brauchen als kleinere, [weshalb auch die Verabreichung von 5—10 g NaCl als absolut genügend von mir für die Praxis empfohlen worden ist] und vor Allem, dass die subcutane Zufuhr denselben Effect zeitigt wie die stomachale. Das deutet schon an, dass wir die Ursache für die hämostyptische Wirkung nicht in die Darmwand zu legen haben, wie es Grawitz (10) nach seinen Untersuchungen annahm.

Es ist jedoch der Einfluss auf die Gerinnungsfähigkeit bei stomachaler Zufuhr der Salze mit absoluter Sicherheit nicht immer vorher zu sagen. Es kann vorkommen — allerdings habe ich es in den vorliegenden 200 Untersuchungen nur 6 Mal gesehen — dass eine Aenderung der Gerinnungsfähigkeit im Capillarblut sich garnicht ausprägt. Woran das liegt, entzieht sich vorerst der Beurtheilung. Immerhin könnte die Aenderung der Resorption im Darm eine gewisse Rolle dabei spielen. Doch ist es nicht ausgeschlossen, dass auch noch andere Momente dafür angeschuldigt werden können.

Gegen diese Resultate, dass man nämlich bei Einverleibung des Salzes in vivo eine Erhöhung der Gerinnungsfähigkeit erhält, die wir bei der Versuchsanordnung in vitro nicht sahen, liesse sich vielleicht noch einwenden, dass sich dieser Effect wohl im Apparate geltend machen, für den Organismus selber ohne Weiteres aber doch nicht angenommen werden könne. Zum Beweis, dass der Effect im Organismus genau der gleiche ist, wie er sich uns im Bürker'schen Apparat demonstrirt, will ich kurz auf einige eclatante Fälle hinweisen, bei denen sich die Gerinnungsbestimmung sozusagen am Organismus selber machen liess.

1. Hämophilie: 34 Jahre alt, wegen hämorrhagischer Pleuritis in der Klinik. Kleine Kratzwunde an der Stirne, stark blutend und durch keinerlei locale Maassnahmen zum Stehen zu bringen. Verabreichung von 5 g NaCl per os bringt in ca. 6 Minuten, ohne dass sonst irgendwie etwas an der Wunde gemacht wird, die Blutung zum Stehen.



2. Cholämische Epistaxis bei Lebercirrhose: Das Nasenbluten, das auch durch locale specialistische Behandlung, Eisenchloridwatte u. a. m. sehr schlecht zum Stehen kommt, wird nach wenigen Minuten durch 10 g NaCl per os zum Stehen gebracht.

Solche Fälle, bei denen wir also unter unseren Augen die bessere Bildung von Blutgerinnseln beobachten können, sind natürlich nicht sehr häufig, da die Blutungen, die dem internen Mediciner zur Behandlung kommen, dem Auge meist unsichtbar sind. Es werden wohl diese beiden Fälle, die ich noch durch Beispiele an Blasen- und Oesophagus-Varicenblutungen vermehren könnte, genügen.

Demnach war die alte Beobachtung über die Kochsalzwirkung also richtig. Nicht richtig war nur die bisherige Deutung. Es beruht die Wirkung auf einer Verbesserung der Blutgerinnung. Um nun die Frage zu beantworten, auf welche Weise die Blutgerinnung beeinflusst würde, bin ich zunächst zur Untersuchung der Gerinnungsfähigkeit nach Zufuhr anderer Halogensalze übergegangen, wie ich sie ja vorn schon in vitro vorgenommen und beschrieben habe. Diesen Untersuchungen lag die Fragestellung zu Grunde, vielleicht auf diesem Wege zu entscheiden, ob wir es hier mit einer specifisch-chemischen Wirkung zu thun haben, oder ob die Wirkung eine physikalisch-chemische sei. Hatten wir eine specifische Chlorwirkung vor uns, so konnten selbstverständlich die Brom- und Jodsalze nicht wirken, obwohl wir in vitro eine Congruenz der Effecte sahen bei der gleichmässigen Hemmung durch alle 3 Halogensalze. Es wurden daher zunächst an Kaninchen Versuche mit subcutaner Zufuhr einer 20 proc. BrNa-Lösung vorgenommen. Wie aus Protokoll XXIII ersichtlich, findet eine deutliche Beeinflussung der Gerinnungsfähigkeit statt, ganz analog dem Resultate bei subcutaner NaCl-Zufuhr. Die diesbezüglichen Versuche an Kaninchen stimmen mit einander überein. Die Untersuchungen an gesunden Menschen (Protok. XXVII, XXVIII) bei Einverleibung von 5 g BrNa per os zeigten gleichfalls einen deutlichen Einfluss auf die Blutgerinnung, der ausserhalb jeglicher Fehlerquelle lag. Nur war er in den vorliegenden zehn Versuchen niemals so stark, wie nach NaCl-Zufuhr und trat auch etwas später auf. Grössere Dosen BrNa auf einmal zu verabreichen, wagte ich nicht. Von der stomachalen Zufuhr von 5 g BrNa habe ich niemals unangenehme Nebenerscheinungen bemerkt. Führte ich nur 3 g BrNa zu, so war der Effect

Protokoll XXIII. Kaninchen, 2000 g.

Zeit	Wasserbad		Gerinnungszeit
	vorher	nachher	
4 Uhr 10 Min.	25,0° C.	25,0° C.	$2^1/_2$ Min.
4 „ 15 „	„	„	$2^1/_2$ „
4 „ 20 „	**10 ccm 20proc. BrNa-Lösung** unter die Rückenhaut.		
4 „ 27 „	24,9° C.	25,0° C.	$1^1/_2$ Min.
4 „ 35 „	25,0° C.	„	$1^1/_2$ „
4 „ 40 „	„	„	1 „
4 „ 50 „	„	„	$1^1/_2$ „
5 „ 10 „	„	„	$1^1/_2$ „

Protokoll XXVII. Gesunder Mann.

Zeit	Wasserbad		Gerinnungszeit
	vorher	nachher	
5 Uhr 30 Min.	25,0° C.	25,0° C.	$4^1/_2$ Min.
5 „ 36 „	„	„	$4^1/_2$ „
5 „ 45 „	**5,0 g BrNa** per os.		
5 „ 52 „	24,9° C.	25,0° C.	$4^1/_2$ Min.
5 „ 58 „	25,0° C.	„	$4^1/_2$ „
6 „ 05 „	„	„	3 „
6 „ 15 „	„	„	3 „
6 „ 30 „	„	„	4 „



nicht immer sicher. Das gleiche Resultat wie bei der BrNa-Zufuhr zeigte sich auch bei der Zufuhr von BrK, das in der Menge von 5 g per os in fünf Versuchen gesunden Menschen zugeführt wurde (Protok. XXIX).

Protokoll XXVI. Gesunder Mann.

Zeit	Wasserbad vorher	Wasserbad nachher	Gerinnungszeit
5 Uhr 15 Min.	25,0° C.	25,0° C.	4¾ Min.
5 „ 22 „	„	„	4½ „
5 „ 30 „	5,0 g **BrNa** per os.		
5 „ 38 „	25,0° C.	25,0° C.	4½ Min.
5 „ 45 „	„	„	4¼ „
5 „ 50 „	„	„	2¾ „
6 „ — „	„	„	2½ „
6 „ 15 „	„	„	3¼ „
6 „ 25 „	„	„	4 „

Protokoll XXIX. Gesunder Mann.

Zeit	Wasserbad vorher	Wasserbad nachher	Gerinnungszeit
5 Uhr — Min.	24,9° C.	25,0° C.	4 Min.
5 „ 10 „	25,0° C.	25,1° C.	4 „
5 „ 15 „	5,0 g **BrK** per os.		
5 „ 22 „	25,0° C.	25,0° C.	3½ Min.
5 „ 28 „	„	„	2¾ „
5 „ 40 „	„	„	2½ „
5 „ 55 „	„	„	2¾ „
6 „ 10 „	„	„	3½ „

Aus diesen Untersuchungen erhellt also, dass die Bromide den gleichen Effect auf die Gerinnungsfähigkeit des thierischen Blutes ausüben, wie die Chloride. Dass dieser Effect etwas schwächer und später eintritt, mag wohl an den veränderten Resorptionsbedingungen, resp. der osmotischen Dignität der verabreichten Dosen liegen. Um dem Einwurf zu begegnen, dass der Effect nicht von dem Br oder dem Cl-Jon abhinge, sondern dem Na-Jon zuzuschreiben sei, wurden die Versuche mit BrK, wie oben erläutert, angestellt.

Nun ist uns ja bekannt, dass Brom und Chlor, dem Körper zugeführt, ein gewisses antagonistisches Verhalten zeigen, dass wir bis zu einem gewissen Grade den Chlorbestand durch Brom ersetzen und andererseits das Brom wieder durch Chlor austreiben können (26); ein antagonistisches Verhalten, das bei allen Maassnahmen, die eine Entchlorung des Körpers anstreben, von grosser Wichtigkeit ist; dass die beiden Halogene aber in vitro ebenso wie in vivo ganz gleiche Effecte auf den Gerinnungsact ausüben, dürfte wohl nur mit physikalisch-chemischen Dingen zusammenhängen. Und diese Ansicht wird um so wahrscheinlicher, wenn wir die folgenden Untersuchungen über den Einfluss der Jodide in vivo auf die Gerinnungsfähigkeit des Blutes betrachten.

Es wurde beim Thier von der subcutanen Einverleibung abgesehen und, wie aus Protokoll XXXVI und XXXVII hervorgeht, 1 ccm einer 20 proc. JNa-Lösung, bei Kaninchen intravenös verabfolgt. Der Effect

Protokoll XXXVI. Kaninchen, 1700 g.

Zeit	Wasserbad vorher	Wasserbad nachher	Gerinnungszeit
6 Uhr 50 Min.	25,0° C.	25,0° C.	1½ Min.
6 „ 55 „	„	„	1½ „
7 „ 02 „	**1 ccm 20 proc. JNa-Lösung** intravenös.		
7 „ 07 „	25,0° C.	25,0° C.	1½ Min.
7 „ 18 „	„	„	1½ „

Protokoll XXXVII. Kaninchen, 1700 g.

Zeit	Wasserbad vorher	Wasserbad nachher	Gerinnungszeit
10 Uhr 40 Min.	25,0° C.	25,0° C.	2½ Min.
10 „ 45 „	„	„	2½ „
10 „ 50 „	**1 ccm 20 proc. JNa-Lösung** intravenös.		
10 „ 55 „	25,0° C.	25,0° C.	3 Min.
11 „ 05 „	„	„	2½ „
11 „ 15 „	„	„	2½ „



auf die Gerinnungsfähigkeit war sowohl in diesen Versuchen, wie im Versuche am gesunden Menschen, bei stochmaler Zufuhr von 3 g JK oder JNa ein völlig negativer; doch möchte ich auf die Thierversuche hier mehr geben, weil man ev. den Einwurf machen könnte, dass die beim Menschen verabfolgte Menge zu gering sei. Die Thiere vertrugen die intravenöse Injection ohne alle Beschwerden und zeigten in allen fünf Versuchen das gleiche negative Resultat.

Protokoll XIII. Gesunder Mann.

Zeit	Wasserbad vorher	Wasserbad nachher	Gerinnungszeit
11 Uhr 20 Min.	25,0° C.	25,0° C.	$4\frac{1}{2}$ Min.
11 „ 25 „	„	„	$4\frac{1}{2}$ „
11 „ 30 „	3,0 g JK per os.		
11 „ 38 „	25,0° C.	25,0° C.	$4\frac{3}{4}$ Min.
11 „ 45 „	„	„	$4\frac{1}{2}$ „
11 „ 50 „	„	„	$4\frac{1}{2}$ „
12 „ — „	„	„	$4\frac{1}{2}$ „

Protokoll XIV. Gesunder Mann.

Zeit	Wasserbad vorher	Wasserbad nachher	Gerinnungszeit
11 Uhr — Min.	25,0° C.	25,1° C.	5 Min.
11 „ 08 „	„	25,0° C.	$5\frac{1}{4}$ „
11 „ 15 „	3,0 g JNa per os.		
11 „ 22 „	25,0° C.	25,0° C.	5 Min.
11 „ 28 „	„	„	5 „
11 „ 35 „	„	„	$5\frac{1}{4}$ „
11 „ 50 „	„	„	5 „

Dieser negative Effect bei Zufuhr von Jodsalzen in vivo ist vielleicht dadurch erklärlich, dass das Jodalkali als körperfremder Bestandtheil doch vorwiegend im Organismus eine specifische Wirkung entfaltet, wobei die reine Salzwirkung mehr zurücktritt. Bei den Chloriden wie auch bei den, wenn auch körperfremden, nahestehenden Bromiden, ist jedoch diese Salzwirkung im Vordergrund. Diese Salzwirkung führt zu einer Störung des osmotischen Gleichgewichtes im Blute, und es ist nach allem das Wahrscheinlichste, dass wir mit den besprochenen Maassnahmen nur einen reinen physikalischen Effect ausüben — dass wir durch Uebersalzung des Blutes einen verstärkten Wasserstrom aus den Geweben in die Blutbahn herein veranlassten, bei gleichzeitiger Abfuhr von Salzen in das Gewebe, zur Wiederherstellung des gestörten osmotischen Gleichgewichtes, wie es ja seit den Arbeiten Heidenhains über die Lymphagoga bekannt ist. Hierbei kommt es dann nach unseren Erfahrungen zu einer Aenderung des Gerinnungsmechanismus, und zwar war das Allerwahrscheinlichste entweder eine Abfuhr von gerinnungshemmenden oder eine Zufuhr von gerinnungsbefördernden Substanzen, wie sie bekanntlich sich in sämtlichen Zellen befinden. Da man diese gerinnungsbefördernden Substanzen auch in den Gewebszellen des Blutes annimmt, so ist es sonderbar, warum dieser Ausschwemmungseffect, den wir mit unserer Salztherapie veranlassen, sich nicht auch in vitro documentirt.

Da demnach die Concentrationsänderung des Blutes die Conditio sine qua non erschien, so bestand die nächste Aufgabe darin, diese Concentrationsänderung nach diesen Maassnahmen objectiv nachzuweisen, und zwar zunächst aus der Bestimmung des specifischen Gewichtes des Blutes. Hierzu wurde die von Schmalz (29), Grawitz (10) u. A. angewandte Capillarpyknometrie vorgenommen. Es gelang mir aber nicht, mit dieser Methode bei Untersuchungen am Capillarblut und bei stomachaler Zufuhr von Kochsalz beim Menschen Resultate zu erhalten, aus denen irgendwie eine eindeutige Bluteindickung (Grawitz)



oder Blutverdünnung hätte geschlossen werden können. Einerseits scheint mir die Methodik für kleinere Ausschläge nicht sicher genug zu arbeiten, da schon kleine Schwankungen, wie sie ja in jedem einzelnen Gefässgebiet für sich eintreten können, normaler Weise bei jedem Menschen zu constatiren waren. Dann aber war der Effect des Kochsalzes bei stomachaler Zufuhr von 5 — 10 g jedenfalls ein zu geringer, sodass man annehmen konnte, dass Concentrationsveränderungen, die in den Bauchgefässen vielleicht eintraten, sich in den Capillargefässen des Ohrläppchens oder des Fingers nicht documentirten, resp. dort übercompensirt wurden. Schwankungen traten sicher ein und zeigten an, dass bald eine Bluteindickung, bald eine Blutverdünnung nach diesem Vorgehen einsetzte, jedoch eindeutige Resultate, wie sie Grawitz u. A. fanden, habe ich nach stomachaler Salzzufuhr hierbei bisher nicht constatiren können.

Ich habe daher diesen Weg verlassen und bin zu einer anderen Form der Einverleibung der Salzlösung übergegangen, unter dem Gesichtspunkt, eine möglichst energische und vor allem schnell einsetzende Aenderung des osmotischen Gleichgewichtes und secundäre starke Reaction aus den Geweben zu erzielen.

Kurz anführen möchte ich noch am Schlusse dieses Abschnittes, dass Concentrationsänderungen des Blutes, wie sie in geringerem Grade nach Zufuhr grösserer Wassermengen per os sich einstellen, scheinbar nicht genügen, um eine Erhöhung der Gerinnungsfähigkeit im Blute zu provociren. Aus den folgenden, den Lichte'schen Untersuchungen entnommenen Protokollen geht dies deutlich hervor.

Protokoll-No.	Gerinnung vor dem Versuch		Wasserbad-temperatur		Gerinnungszeiten nach Trinken von 500—750 ccm H_2O (CO_2-haltig) nach … Minuten					Tageszeit
	1	2	vorher	nachher	8	20	30	40	55	
I.	$4^1/_2$	$4^1/_2$	25,0°	25,0°	$4^1/_4$	$4^1/_4$	$4^1/_4$	$4^1/_2$	$4^1/_2$	$11^1/_2$ Uhr Vm.
II.	$4^1/_4$	$4^1/_4$	„	„	$4^1/_4$	$4^1/_4$	$4^1/_4$	$4^1/_4$	$4^1/_2$	$2^1/_2$ „ Nm.
III.	$4^3/_4$	$4^1/_2$	„	25,1°	5	5	5	$4^3/_4$	$4^3/_4$	$6^1/_2$ „ „
V.	$4^1/_4$	$4^1/_4$	25,1°	25,0°	$4^1/_2$	5	$5^1/_4$	$4^3/_4$	5	$6^1/_4$ „ „

Alle diese Untersuchungen wurden an blutgesunden Patienten vorgenommen.

C. Untersuchungen bei intravenöser Zufuhr von Salzlösungen.

Die folgenden Untersuchungen wurden unter dem Gesichtspunkte vorgenommen, eine Concentrationsänderung des Blutes hervorzurufen und dadurch die Regulationsvorgänge in Bewegung zu setzen, die über das dauernde osmotische Gleichgewicht des Blutes wachen. Nach unseren, aus den bisherigen Untersuchungen resultirenden Vorstellungen mussten wir annehmen, dass bei diesem „Stoffwechsel" ein Factor mobilisirt würde, der auf die Gerinnungsfähigkeit des Blutes einen deutlich fördernden Einfluss ausübte. Um was es sich dabei handeln könnte, habe ich in

dem vorigen Absatz bereits angedeutet und habe auch anderen Orts schon darauf hingewiesen, dass es mir am wahrscheinlichsten erscheine, dass hier wohl eine bestimmte Componente des Gerinnungsactes in Bewegung gesetzt würde und zwar diejenige, die sich im Gewebe vorfindet und die wir nach der neueren Nomenclatur als Thrombokinase (23) bezeichnen. Der Beweis hierfür war durch die bisherigen Untersuchungen noch nicht erbracht worden. Um die Veränderungen, die sich am Blute bei Zufuhr der hier in Betracht kommenden Salzmengen zeigen, besser fassen zu können, wurde der intravenöse Weg der Zufuhr gewählt, da hierbei der Effect stärker und schneller zu erwarten war, so dass eine Verwischung der Resultate, wie sie bei stomachaler Zufuhr zu befürchten ist, wohl ausgeschlossen war.

Sicht man sich in der Literatur um, was über die Wirkung intravenös einverleibter Salzlösungen bekannt ist, so finden sich zahlreiche Angaben über Untersuchungen bei Zufuhr „physiologischer" Kochsalzlösung (2, 3, 7). Im Anschluss an die Beschreibung des mechanischen Verblutungstodes von Goltz (9) bei dem bekannten Klopfversuch am Frosch sind Untersuchungen am Thier mit „Auffüllung" des Gefässsystems durch physiologische Kochsalzlösung vorgenommen worden und haben ziemlich weite Verbreitung in der Klinik, namentlich nach Blutverlusten der verschiedensten Genese gefunden. Diese Untersuchungen interessiren hier weniger, da sie vorwiegend unter dem Gesichtspunkte der Füllung des Gefässystems vorgenommen wurden. Wichtig ist hierbei die von französischer Seite gemachte [nach Morawitz (23)] Beobachtung, dass im Thierversuch die Zufuhr grösserer Mengen physiologischer Kochsalzlösung eine Verbesserung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes hervorbringen soll, eine Beobachtung, die jedoch vereinzelt geblieben ist. Genauere Untersuchungen in der Richtung, die uns bei unserer Fragestellung interessiren, abgesehen von den Arbeiten über „Waschung des Organismus, über das Verhalten der Concentration des Blutes, des Gewebes, der einzelnen Secrete (Niere, Speichel, Magen, Darm, Galle) sind nach den bekannten Beobachtungen der Ludwig'schen (4, 16) Schule, Heidenhain's (12), Hamburger's (11), v. Limbeck's (20), Köppe (17), Grawitz (10) u. A. vor Allem von Magnus (22) in seinen verschiedenen Arbeiten über „Diurese" gemacht worden. Diese Befunde, ebenso wie die kürzlich von Buglia (6) erhobenen, beschäftigen sich mit der genauen Feststellung der Blutverdünnung bezw. Verdichtung, des Verhaltens der rothen Blutkörperchen, der Nierensecretion u. s. w., geben uns also principiell Aufschluss über die physikalisch-chemischen Regulationen des Organismus, sind aber deswegen nicht ohne Weiteres für die vorliegende Fragestellung zu verwerthen, weil von den betreffenden Autoren mit grossen Dosen am Thier gearbeitet wurde, während wir mit Rücksicht auf die klinische Fragestellung mit kleineren Mengen arbeiten müssen. Speciell ist die Frage der Gerinnungsfähigkeit des Blutes nicht von den Autoren berücksichtigt. Eines geht aber schon aus den Untersuchungen, vor Allem von Magnus und Buglia, hervor, dass nämlich die intravenöse Zufuhr hypertonischer Kochsalzlösungen scheinbar für den Organismus keinerlei Unzuträglichkeiten mit sich bringt.



Angewandte Lösungen.

Es wurden zunächst beim Thier wie beim Menschen physiologische (0,8—1,0proc.) Kochsalzlösungen verwandt, die dann jedoch bald verlassen wurden, da, wie aus den folgenden Protokollen ersichtlich ist, der Effect ein schwacher, unsicherer und schnell vorübergehender war, und wir sowohl aus theoretischen, als vor Allem aus praktischen Gründen grosse Ausschläge brauchten. Es wurden daher Versuche mit hypertonischer Lösung angestellt und, obwohl aus den oben angezogenen Untersuchungen die relative Unschädlichkeit stärkerer Salzlösungen hervorgeht, überzeugten wir uns erst in einer Reihe von Kaninchenversuchen selber davon, dass die Injection von 1—2 ccm einer 10—20proc. Kochsalzlösung keinerlei unangenehme Erscheinungen, wie Embolien, Thrombosen u. s. w. verursachte.

Protokoll VII. Kaninchen, 1900 g.

Zeit	Wasserbad vorher	Wasserbad nachher	Gerinnungszeit
9 Uhr 45 Min.	25,0° C.	25,0° C.	1½ Min.
9 „ 50 „	„	„	1½ „
9 „ 54 „	**1 ccm 0,8proc. NaCl-Lösung** intravenös.		
9 „ 56 „	25,0° C.	25,1° C.	1 Min.
9 „ 59 „	„	25,0° C.	1 „
10 „ 02 „	25,1° C.	„	¾ „
10 „ 05 „	25,0° C	„	1½ „
10 „ 08 „	„	„	1½ „
10 „ 15 „	„	„	1½ „

Protokoll XXIV. Gesunder Mann.

Zeit	Wasserbad vorher	Wasserbad nachher	Gerinnungszeit
10 Uhr 10 Min.	25,0° C.	25,0° C.	4 Min.
10 „ 15 „	„	„	4 „
10 „ 24 „	**5 ccm 0,8proc. NaCl-Lösung** intravenös.		
10 „ 28 „	25,0° C.	25,0° C.	4 Min.
10 „ 34 „	„	„	3½ „
10 „ 42 „	„	„	4 „

Protokoll L. Gesunder Mann.

Zeit	Wasserbad vorher	Wasserbad nachher	Gerinnungszeit
5 Uhr 40 Min.	25,0° C.	25,0° C.	4½ Min.
5 „ 45 „	„	„	4 „
5 „ 50 „	**1 ccm 0,8proc. NaCl-Lösung** intravenös.		
6 „ — „	25,0° C.	25,0° C.	4 Min.
6 „ 05 „	„	„	4 „
6 „ 15 „	**3 ccm** wie oben.		
6 „ 20 „	25,0° C.	25,0° C.	4½ Min.
6 „ 26 „	„	24,9° C.	4 „
6 „ 40 „	**5 ccm** wie oben.		
6 „ 44 „	25,0° C.	25,0° C.	3½ Min.
6 „ 50 „	„	„	4 „

Aus diesen Beispielen ergiebt sich ein höchst geringer Effect auf die Gerinnungsfähigkeit nach Zufuhr isotonischer Lösungen. Beim Thier fanden wir ihn im Allgemeinen ausgeprägter als beim Menschen, aber auch dort sehr schnell vorübergehend.

Die nächsten beiden Protokolle sollen als Beispiel dienen für die energische und länger ausgedehnte Wirkung auf die Gerinnungsfähigkeit nach Zufuhr hypertonischer Lösungen im Vergleich zu den vorstehenden Untersuchungen mit isotonischer Lösung.



Protokoll XX. Kaninchen, 2100 g.

Zeit	Wasserbad		Gerinnungszeit
	vorher	nachher	
11 Uhr 10 Min.	25,0° C.	25,0° C.	$2\frac{1}{2}$ Min.
11 „ 15 „	„	„	$2\frac{1}{2}$ „
11 „ 18 „	**1 ccm 20proc. NaCl-Lösung** intravenös.		
11 „ 19 „	25,0° C.	25,0° C.	$1\frac{1}{2}$ Min.
11 „ 25 „	„	„	$\frac{1}{2}$ „
11 „ 30 „	**Gerinnt sofort beim Abnehmen des Tropfens.**		
11 „ 35 „	**Gerinnt sofort beim Abnehmen des Tropfens.**		
11 „ 40 „	25,0° C.	25,0° C.	$\frac{1}{2}$ Min.
11 „ 45 „	„	„	1 „
11 „ 55 „	„	„	2 „

Protokoll XXVIII. Typhus. Darmblutung 3. Woche (geheilt).

Zeit	Wasserbad		Gerinnungszeit
	vorher	nachher	
4 Uhr 15 Min.	25,0° C.	25,0° C.	3 Min.
4 „ 20 „	„	„	3 „
4 „ 27—$28\frac{1}{2}$ Min.	**4 ccm 10proc. NaCl-Lösung** intravenös.		
4 „ $29\frac{1}{2}$ Min.	25,0° C.	25,0° C.	$2\frac{1}{2}$ Min.
4 „ 32 „	**Gerinnt beim Abnehmen des Tropfens.**		
4 „ 37 „	24,9° C.	25,0° C.	$1\frac{1}{2}$ Min.
4 „ 47 „	25,0° C.	„	$1\frac{1}{2}$ „
4 „ 55 „	„	„	2 „
5 „ — „	„	„	3 „

Danach verwandten wir beim Menschen ebenfalls hypertonische Lösungen, und bei den folgenden Untersuchungen ist, wie es stets jetzt bei Blutungen geschieht, eine 10proc. Kochsalzlösung in Mengen von 2—5 ccm intravenös injicirt worden. Die Injection dieser sterilen Lösung in die Armvene der Patienten ist ohne Schwierigkeit anzustellen und ungefährlich; nur wenn man ungeschickter Weise einen Tropfen der Lösung neben die Vene in das Gewebe spritzt, klagen die Patienten über sehr heftige, bis in die Fingerenden ausstrahlende Schmerzen, wie das ja auch bei der Verwendung einer derartig concentrirten Lösung nicht zu verwundern ist (s. auch Grawitz's Beobachtungen an Pferden). Etwas Massage der betroffenen Stelle lässt den Schmerz meist in wenigen Minuten verschwinden. Um diese unangenehme Complication zu vermeiden, ist es nothwendig, nach dem Einstich sich durch Aspiration einiger Tropfen Blut aus der Vene davon zu überzeugen, dass man mit der Nadel ins Gefässlumen gekommen ist, was um so ungefährlicher ist, als das Blut ja bekanntlich in dieser concentrirten Salzlösung nicht gerinnt. Die Injection der körperwarmen Lösung erfolgt am besten langsam, wenn man auch nicht zu befürchten braucht, dass die Salzlösung in ihrer vollen Concentration in das rechte Herz gelangt, da wir annehmen müssen, dass unterwegs bereits eine stärkere Verdünnung eintritt. Im Thierversuch injiciren wir ja stärkere Salzlösungen am besten nicht in die Vena jugularis, sondern etwas entfernter vom Herzen, also zum Beispiel in die Vena femoralis.

Die folgenden Untersuchungen, die sich mit der Veränderung des specifischen Gewichtes, der Viscosität, des Gehaltes des Blutes an Antikörpern, des quantitativen und qualitativen Verhaltens der corpusculären Elemente, der Thrombokinase u. s. w. befassten, sind in 25 Thierversuchen und an 60 Menschen vorgenommen worden, und die Resultate sollen im Folgenden zusammengefasst in einzelnen kleineren Abschnitten besprochen werden.

Es sind hierbei sämmtliche Versuche stets unter gleichzeitiger Controle der Gerinnungsfähigkeit im Bürker'schen Apparate vorgenommen worden, da es sich ja darum handelt, die an und für sich grösstentheils schon bekannten Reactionen des Blutes nach Injectionen hypertonischer Salzlösungen in Beziehung zur Gerinnungsfähigkeitsänderung zu setzen. Ich verzichte im Allgemeinen auf die Wiedergabe dieser sich auf die Gerinnungsfähigkeit beziehenden Daten, die stets den principiell gleichen Verlauf zeigen, wie es in dem Protokoll XXVIII auf Seite 307 dargestellt ist.

Untersuchungen an den rothen Blutkörperchen.

Beginnen wir mit den Untersuchungen an den corpusculären Elementen des Blutes, so geben uns eigentlich die rothen Blutkörperchen den besten Maassstab für eine durch acute Versuchsanordnung hervorgerufene Bluteindickung oder Blutverdünnung; und zwar sind sie deswegen geeignet dazu — vorausgesetzt, dass wir durch unseren Eingriff keine Schädigungen der Erythrocyten hervorrufen —, weil sie während des Versuches nicht in irgendwie in Betracht kommender Menge die Blutbahn verlassen. Das ist aber bei sämmtlichen anderen Componenten des Blutes der Fall, und wir können deswegen weder den Salzgehalt, noch den Trockenrückstand, selbst nicht einmal das Eiweiss des Blutes streng genommen als einen unveränderlichen Factor ansehen. Die Untersuchungen von Magnus (22) haben uns das vor Allem bewiesen, und damit den diesbezüglichen Arbeiten der Ludwig'schen Schule, die mit dem Eiweiss als constanten Factor arbeiteten, einen Theil ihrer absoluten Werthigkeit genommen. Es sind deshalb auch die neueren refractometrischen Untersuchungen am Blutserum als nicht absolut einwandsfrei für diese acuten Versuche zu bezeichnen. So bleibt als bestes Stigma für die Concentrationsänderung des Blutes die Zahl der Erythrocyten resp. ihre Färbekraft. Nun muss man allerdings hervorheben, dass die Vertheilung der Erythrocyten im Gefässsystem durchaus keine gleichmässige ist, und dass wir, wie in so vielen Dingen beim Kreislauf, auch hier einen gewissen Antagonismus zwischen den grossen Gefässstämmen und den peripheren Gefässgebieten constatiren können. Es könnte also immerhin durch unseren Eingriff eine Umlagerung stattfinden, die uns den wahren Effect verwischt oder einen falschen vortäuscht. Ferner aber sind unsere Zählmethoden doch nicht so zuverlässig, dass wir uns auf die Resultate bei kleineren Veränderungen der Zahlen absolut verlassen könnten, und es kommt ja hier gerade wohl auf leichtere Zahlenverschiebungen an, da wir mit kleinen Dosen arbeiten.

Die Zählungen wurden in der neueren Bürker'schen Kammer vorgenommen und nach Möglichkeit durch Controllzählungen gesichert.



Es wurden im Ganzen bei 3 Kaninchen und bei 8 gesunden Menschen diese Zählungen vor und nach der Injection von 1 resp. 3—5 ccm der 10 proc. Kochsalzlösung ausgeführt, wofür als Paradigma die folgenden beiden Protokolle dienen mögen.

Gesunder Mensch. XXXIII. **5,5** Millionen r. Bl.

5 ccm 10 proc. NaCl-Lösung intravenös. Auf der Höhe des Gerinnungseffectes nach 10 Minuten. **5,2** Millionen r. Bl.

Kaninchen. XXII. **6,5** Millionen r. Bl.

1 ccm 20 proc. NaCl-Lösung intravenös. Starker Gerinnungseffect. Nach 7 Minuten: **6,4** Millionen r. Bl.

Nach 20 Minuten: **6,7** Millionen r. Bl.

In allen 3 Kaninchenversuchen waren grössere Ausschläge nicht zu erhalten.

Zieht man das, was oben über den Werth solcher Zählungen gesagt ist, in Betracht, so gestatten uns diese Zahlen keine grossen Schlüsse. Immerhin ist es auffallend, dass bei sämmtlichen 8 Versuchen am Menschen sich eher eine Neigung zur Abnahme der Erythrocytenzahl constatiren liess, was also im Sinne einer leichten Blutverdünnung zu verwerthen wäre. Nimmt man allerdings grössere Dosen zur Injection, d. h. lässt man, wie wir das beim Thier in 2 Versuchen gemacht haben, 25—50 ccm concentrirter Salzlösung in die Vene einlaufen, so findet man, wie das ja auch aus den Untersuchungen von Magnus (22) u. A. bekannt ist, viel grössere Ausschläge in dem Sinne einer Abnahme der rothen Blutkörperchen in der Maasseinheit, wie aus dem folgenden Protokoll deutlich hervorgeht:

Kaninchen. XXX. **6,5** Millionen r. Bl.

Während 10 Minuten laufen **20** ccm einer **10 proc. NaCl**-Lösung in die rechte Vena jugularis. **4,5** Millionen.

Nach Einlauf weiterer **15 ccm 3,8** Millionen.

Weitere Bestimmungen gerinnen beim Aufsaugen.

Besonders muss noch betont werden, dass Fehlerquellen nicht durch Zerstörung rother Blutkörperchen eingetreten sind, was vor Allem von praktischer Bedeutung ist, wenn wir aus therapeutischen Gründen solche concentrirten Lösungen in die Blutbahn direct einspritzen wollen. Dass wir niemals Blutfarbstoff im Urin fanden oder einen sogenannten hämatogenen Icterus auslösten, will nicht viel besagen, da wir es jedenfalls nicht mit dem Zugrundegehen einer grösseren Zahl von Erythrocyten zu thun haben würden. Wichtig ist, dass wir bei den Untersuchungen am Menschen, bei denen wir 20—30 ccm Blut nach dem Eingriff aus der Vene entnahmen, niemals ein röthlich gefärbtes Serum gewinnen konnten, also niemals eine Hämoglobinämie vorhanden war. Es erledigt sich hierdurch auch die Annahme, dass durch Zerstörung rother Blutkörperchen die gerinnungsbefördernde Substanz, nach der wir suchen, frei wird, die ja bekanntlich in allen Zellen sich findet und für die eine Zeit lang die rothen Blutkörperchen als Hauptsitz angenommen wurden.

Hämoglobinbestimmungen.

In dem vorstehenden Abschnitt ist schon darauf hingewiesen, dass wir an dem Hämoglobin neben den rothen Blutkörperchen den einzigen



Anhaltspunkt zur exacten Bestimmung der Concentrationsveränderungen des ganzen Blutes besitzen. Zu den Untersuchungen ist von den in der Klinik verwandten Apparaten am besten wohl der von Fleischl-Miescher angegebene Hämoglobinometer zu verwenden, mit dem die folgenden Bestimmungen unter genauester Innehaltung sämmtlicher Cautelen vorgenommen wurden.

Protokoll XL. Gesunder Mann.

6 Uhr 15 Min.	**65 pCt.** Hämoglobin, **6,3** Mill. rothe Blutkörperchen.
6 „ 24 „	**5 ccm 10proc. NaCl-Lösung** intravenös.
6 „ 29 „	**60 pCt.** Hämoglobin, **5,9** Mill. rothe Blutkörperchen.

Dabei deutliche Gerinnungsbeeinflussung, sodass die zweite Blutentnahme ziemlich schwierig ist. Der colorimetrische Vergleich zur Hämoglobinbestimmung ist von einer unbeeinflussten dritten Person vorgenommen worden, wie bei allen diesen Bestimmungen, um das subjective Moment möglichst auszuschalten.

Protokoll XLI. Magencarcinom.

10 Uhr 45 Min.	32 pCt.	50 pCt.	57 pCt. Hämoglobin.
10 „ 53 „	**5 ccm 10proc. NaCl-Lösung** intravenös.		
10 „ 59 „	28 pCt.	48 pCt.	55 pCt. Hämoglobin.

Ebenfalls starker Gerinnungseffect. Es sind hier zum Vergleich verschiedene Mengen der Blutlösung aus Controlrücksichten zum Vergleich genommen worden und es zeigt sich in allen Bestimmungen eine Hämoglobinabnahme.

Protokoll XLII. Arteriosklerose.

12 Uhr 10 Min.	38 pCt.	65 pCt.	70 pCt. Hämoglobin.
12 „ 17—19 Min.	**5 ccm 10proc. NaCl-Lösung** intravenös.		
12 „ 26 Min.	33 pCt.	58 pCt.	68 pCt. Hämoglobin.

Sehr starker Gerinnungseffect. Vergleichsbestimmungen wie in Protokoll XLI mit dem principiell gleichen Effect.

Aus diesen Untersuchungen geht hervor, dass wir — wie es ja zu erwarten war — auch am Hämoglobinwerth eine Blutverdünnung ausgeprägt finden. Sie ist allerdings nur gering — auf die absoluten Zahlen möchte ich keinen grossen Werth legen — ist jedoch deutlich nachzuweisen. Sucht man einen Parallelismus aus den Erythrocyten- und den Hämoglobinwerthen — wie er ja vorhanden sein muss — herauszurechnen, so stimmen die berechneten Werthe nicht vollkommen mit den gefundenen überein. Es wird das bei den Fehlerquellen dieser Methoden nicht Wunder nehmen. Gemeinsam ist beiden Bestimmungen jedenfalls die Abnahme der Werthe.

Untersuchungen an den weissen Blutkörperchen.

Wenn wir nach dem heutigen Stande unserer Ansichten über den Gerinnungschemismus den Einfluss der Leukocyten nicht mehr so hoch einschätzen, als dies früher, namentlich von der Dorpater Schule



(A. Schmidt) gethan wurde, so war es doch interessant, einmal Aenderungen der Mengenverhältnisse zu beobachten, dann aber vor Allem zu untersuchen, ob bei der Hereinziehung von Gewebswasser, resp. von Lymphe, durch das Lymphagogon NaCl nicht eine Aenderung der „Leukocytenformel", also der procentualen Verhältnisse der weissen Blutkörperchen sich vorfände. Die Auszählungen wurden in der Bürker-schen Kammer (5) vorgenommen, die procentuale Bestimmung im Abstrichpräparat. In den 4 vorliegenden Thierversuchen finden sich bei intravenöser Zufuhr von 1 ccm 20proc. Kochsalzlösung stets eine deutliche mehr oder weniger ausgesprochene Hyperleukocytose, wie aus Protokoll XXXI hervorgeht.

Diese Vermehrung klingt innerhalb einer Stunde im Allgemeinen wieder langsam ab, während wir bei den gleichen Fällen die schon vorne beschriebene Neigung zur Verminderung der rothen Blutkörperchen constatiren konnten. Die Gerinnungsfähigkeit stieg in sämmtlichen Versuchen in typischer Weise. Lassen wir jedoch grössere Dosen Kochsalz einlaufen, so finden wir auch, wie vorne bei den rothen Blutkörperchen, einen Verdünnungseffect, eine fortschreitende Abnahme der Leukocyten, wie aus Protokoll XXXII hervorgeht.

Protokoll XXXI. Kaninchen.

Zeit	
6 Uhr 15 Min.	13 000 weisse Blutkörperchen.
6 „ 21 „	**1 ccm 20proc. NaCl-Lösung** intravenös.
6 „ 26 „	22 000 weisse Blutkörperchen.
6 „ 56 „	17 000 „ „

Protokoll XXXII. Kaninchen.

Zeit	
6 Uhr 34 Min.	9600 weisse Blutkörperchen.
6 „ 35—40 Min.	**20 ccm 10proc. NaCl** intravenös.
6 „ 43 Min.	7800 weisse Blutkörperchen.
6 „ 50 „ bis 7 „ 10 „	**20 ccm 10proc. NaCl** intravenös.
7 „ 21 „	2600 weisse Blutkörperchen.

Diese Befunde, die wir besonders am Kaninchen vorsichtig bewerthen müssen, sind jedoch so deutlich, dass wir den Schluss daraus ziehen können, dass die Injection kleinerer Mengen concentrirter Salzlösung eine Hyperleukocytose temporären Charakters hervorruft, die sich deutlicher ausprägt als im Allgemeinen beim Menschen, wie aus folgenden vier Protokollen hervorgeht.

6230 weisse Blutkörperchen. **4 ccm 10proc. NaCl-Lösung** intravenös. 6800 weisse Blutkörperchen.	8600 weisse Blutkörperchen. **5 ccm 10proc. NaCl-Lösung** intravenös. 9340 weisse Blutkörperchen.
9075 weisse Blutkörperchen. **5 ccm 10proc. NaCl-Lösung** intravenös. 9600 weisse Blutkörperchen.	6200 weisse Blutkörperchen. **5 ccm 10proc. NaCl-Lösung** intravenös. 9850 weisse Blutkörperchen.

Wir finden auch beim Menschen principiell eine Erhöhung der Zahlen selten so ausgeprägt wie im letzten der vier vorstehenden Protokolle, meist nur in geringerem Grade, auf welch letztere Zahlen wir nicht viel geben könnten, wenn sie sich nicht in allen Versuchen zeigten, und wenn wir nicht aus dem Thierexperimente den Anhalt dafür hätten, dass nach solchen Maassnahmen, die selbstverständlich beim Thier mit der geringeren Blut-



menge intensiver sind als beim Menschen, eine Vermehrung der Leukocyten hervorgerufen wird. Zu deuten haben wir diese Hyperleukocytose in den peripheren Gefässgebieten, jedenfalls vorwiegend als eine Verschiebung aus anderen Gefässbezirken und es ist von verschiedenen Autoren betont worden, dass namentlich in den Capillaren der Lungengefässe reichlich Leukocyten gestapelt liegen, die durch irgend ein Vorgehen mobilisirt dann in der Peripherie erscheinen. Eine vermehrte Bildung durch Reizung der entsprechenden Keimcentren kommt bei den geringen Dosen und bei dem schnelleren Eintreten des Effectes nicht in Betracht. Es wäre noch zu denken an eine Hereinschwemmung dieser Elemente aus dem Gewebswasser resp. der Lymphe, den Lymphfollikeln, Drüsen u. s. w., weswegen das Verhalten der „Leukocytenformel" studirt wurde. Da sich die Thierleukocyten nicht gut zu solchen vergleichenden Untersuchungen eignen, wurden die Untersuchungen nur am Menschenblut vorgenommen, und es zeigte sich, dass in der Hälfte der Fälle weiter keine besonders ausgeprägte Aenderung der procentualen Verhältnisse zu constatiren war, während in den 4 anderen Fällen eine deutliche, ausserhalb des Fehlerbereichs liegende Vermehrung der Lymphocyten sich vorfand (s. Protokoll XXXV). Dabei war der Gerinnungseffect in sämmtlichen Versuchen der gleiche. Es wäre also damit neben einer vorübergehenden Vermehrung der weissen Blutkörperchen noch zu registriren unter Umständen eine Vermehrung der Lymphocyten, was wohl als Ausdruck einer Gewebsausschwemmung aufgefasst werden dürfte.

Protokoll XXXV. Gesunder Mensch.

Zeit	Polynucleare Neutrophile	Lymphocyten	Eosinophile	Uebergangsform	Gerinnungseffect
5 Uhr 24 Min.	81	13	1	5	$3^1/_2$ Min.
5 „ 44 „		**5 ccm 10proc. NaCl-Lösung** intravenös.			
5 „ 46 „	76	17	2	5	$2^1/_2$ Min.
5 „ 58 „	74	21	—	5	$^1/_2$ „
6 „ 05 „	69	24	1	5	3 „

Die Blutentnahme erfolgte aus der Fingerbeere.

Die Versuche, über die quantitativen Verhältnisse der Blutplättchen, denen von pathologisch-anatomischer [Arnold (1), Schwalbe (30)] wie physiologischer [Bürker (5)] Seite eine wichtige Rolle bei dem Gerinnungsact zugeschrieben wird, hierbei Angaben zu erhalten, misslangen trotz Verwendung verschiedener Methoden, so dass hierüber vorerst kein Urtheil abgegeben werden kann.

Ebensowenig war es möglich — trotz zahlreicher Bestimmungen am frischen wie defibrinirten Kaninchen- und Menschenblut — einwandfreie und einheitliche Zahlen über die Veränderungen des Erythrocytenvolumens zu erhalten. Die Untersuchungen wurden mittelst des Hämatokuten (Hedin) ausgeführt. Wurde mit nicht defibrinirtem Blute gearbeitet, so geronnen 90 pCt. aller Bestimmungen nach der Injection der Salzlösung. Das Endresultat der Bestimmungen am defibrinirten

Blute ist eine Volumschwankung nach Kochsalzzufuhr, und zwar eine Steigerung beim Thier (1 ccm 20proc. NaCl), eine Abnahme beim Menschen (5 ccm 10proc. NaCl). Oefters waren typische Unterschiede nicht zu finden, so dass man also nur auf eine Volumschwankung schliessen kann, ein Resultat, das a priori zu erwarten war, da die Blutzellen genau so reagiren müssen auf eine osmotische Gleichgewichtsstörung wie die anderen Zellen auch. Jedenfalls waren diese Volumschwankungen niemals so gross, dass es zur Plasmolyse gekommen wäre.

Fragt man sich, ob die bisherigen Untersuchungen uns einen Schluss auf eine Concentrationsveränderung des Blutes nach Zufuhr weniger Cubikcentimeter hypertonischer Kochsalzlösung erlauben, so kann man mit Rücksicht auf die Befunde bei der Bestimmung des Hämaglobins und der rothen Blutkörperchen eine schwache Blutverdünnung annehmen. Jedenfalls fand sich niemals eine Bluteindickung, bei gleichzeitig registrirtem typischem Gerinnungsaffect.

Bestimmung des specifischen Gewichtes des Blutes.

Da das specifische Gewicht des Gesammtblutes mit seiner Concentration im Allgemeinen parallel geht, so kann man sich wohl mit der Bestimmung am Gesammtblut begnügen und braucht Untersuchungen am Serum u. a. m., die ja näheren Aufschluss über die Concentrationsänderung der einzelnen Blutcomponenten geben, nicht vorzunehmen. Die Untersuchungen wurden mittelst des Capillarpyknometers angestellt, wie es von Schmalz (29), Grawitz (10) u. A. in zahlreichen Untersuchungen verwandt wurde. Es eignet sich wegen der geringen Blutmenge, die dazu erforderlich ist, sehr gut für die Klinik, hat aber, wie alle diese Methoden, seine grossen Schattenseiten. Es sei hier nur auf die Fehlerquellen hingewiesen, die bei der Blutentnahme eintreten können, die ja auch Grawitz schon betont hat. So können wir durch den geringsten Druck auf die Hautstelle, der wir das Blut entnehmen, stark verzeichnete Werthe durch Zuströmen von Gewebswasser erhalten. Ich habe oft an ein und derselben Stelle in Controlversuchen Werthe erhalten, die z. B. zwischen einem Gewicht von 1050 und 1045 schwankten. Ich fand zwischen rechts und links Differenzen, fand, wie das ja nicht anders zu erwarten war, zwischen Capillar- und Venenblut Unterschiede und fand sogar bei fast gleichzeitiger Entnahme in dem aus einer Canüle strömenden Venenblut in zwei Bestimmungen absolut divergirende Werthe. Wollte man mit dieser Methode also verwerthbare Ausschläge erhalten, so mussten sie schon, wenn sie irgend welche Beweiskraft besitzen sollten, gross sein und eine gewisse Constanz des Verlaufs zeigen; und es war daher auch zu erwarten, dass man eher Resultate erhielt bei intravenöser Zufuhr, als bei stomachaler, weswegen ja, wie oben betont, bei der letzteren Art des Vorgehens diese Bestimmung mangels verwerthbarer Resultate aufgegeben wurde.



Protokoll VIII. Kaninchen, 1800 g.

Zeit	Specifisches Gewicht	Gerinnungs-zeit
11 Uhr 24 Min.	1051	$1^1/_2$ Min.
11 „ 26 „	1052	$1^1/_2$ „
11 „ 30 „	**1 ccm 20 proc. NaCl-Lösung** intravenös.	
11 „ 31,5 „	1044	$^1/_2$ Min.
11 „ 34,5 „	1033	1 „
11 „ 42 „	Gerinnen sofort.	$^1/_2$ „
11 „ 52 „	1049	$^1/_2$ „
11 „ 56 „	1051	$^1/_2$ „

Protokoll IX. Kaninchen, 2000 g.

Zeit	Spec. Gewicht
6 Uhr 30 Min.	1060
6 „ 35 „	1055
3 ccm 20 proc. NaCl intravenös.	
6 Uhr 45 Min.	1020
6 „ 50 „	**3 ccm** wie oben.
6 „ 56 „	1023

Aus diesen Protokollen, die einen Ausschnitt darstellen aus den an 10 Kaninchen gewonnenen Resultaten, geht eine deutliche Tendenz zur Concentrationsabnahme des Blutes nach intravenöser Zufuhr der Salzlösung hervor. Niemals fanden sich Erhöhungen des specifischen Gewichtes, wie es Buglia bei Zufuhr grösserer Mengen concentrirter Salzlösungen constatiren konnte. Jedenfalls wird bei unseren Untersuchungen dieses Stadium der Concentrationszunahme nur ein ganz kurz vorübergehendes sein und sich innerhalb der ersten paar Minuten nach der Injection sofort ausgleichen, resp. sofort durch den reactiven Säftestrom aus den Geweben übercompensirt werden. Durchmustern wir danach unsere am Menschen gewonnenen Resultate in dieser Hinsicht, so zeigen sich bei den Versuchen, die einwandsfrei sind, insofern die Bestimmungen eine fortlaufende, durch keinerlei Intermissionen unterbrochene Curve darstellen, ebenso wie in den oben angeführten Thierversuchen eine mehr oder weniger ausgeprägte, kurz vorübergehende Concentrationsabnahme.

Protokoll XII. Gesunder Mensch.

Zeit	Specifisches Gewicht
5 Uhr 30 Min.	1038
5 „ 34 „	1039
5 „ 37 „	**5 ccm 10 proc. NaCl-Lösung** intravenös.
5 „ 41 „	1034
5 „ 51 „	1030

Protokoll XVIII. Phthisis pulm.

Zeit	Specifisches Gewicht
6 Uhr 37 Min.	1048
6 „ 39 „	1046
6 „ 43 „	**5 ccm 10 proc. NaCl-Lösung** intravenös.
6 „ 48 „	1044
6 „ 55 „	1050

Diese Untersuchungen wurden bisher beim Menschen am Capillarblut unternommen, das unter Berücksichtigung sämmtlicher Cautelen durch tiefen Einstich in das Ohr oder die Fingerkuppe gewonnen wurde. Da wir aber neben den oben angegebenen eindeutigen Fällen in vier anderen Fällen ganz tanzende Werthe erhielten, bei denen man allerdings die allgemeine Tendenz zur Erniedrigung nicht leugnen konnte, so wurden noch Versuche mit dem Capillarpyknometer an dem frei ausströmenden Venenblut gemacht, also ähnlich wie beim Thier, und zwar in der Weise, dass das aus der Canüle ausfliessende Blut in wenigen Secunden in dem

Capillarröhrchen aufgefangen wurde. Auch hier zeigten sich typische Unterschiede, wie aus dem folgenden Protokoll zu ersehen ist:

Protokoll XXXVIII. Gesunder Mann.

Zeit	Spec. Gewicht	Gerinnungszeit	
5 Uhr 41 Min.	1052	3½ Min.	Die Blutentnahme für das Capillar-Pyknometer erfolgt aus dem aus der Venencanüle entströmenden Blut. Die Bestimmung der Gerinnungsfähigkeit an dem Fingerbeeren-Capillarblut.
5 „ 42 „	1045	—	
5 „ 44 „	**5 ccm 10proc. NaCl-Lösung** intravenös.		
5 „ 52 „	1037	—	
5 „ 54 „	1032	½ Min.	
6 „ 15 „	1034	3 „	

Die Resultate dieses ganzen Absatzes lassen sich dahin zusammenfassen, dass es nach diesen Injectionen zu einer Concentrationsänderung des Blutes kommt, die sich im venösen wie im capillaren Blut als eine Herabsetzung des specifischen Gewichtes constatiren lässt, eine Herabsetzung — die ausserhalb der Normalschwankuug der Blutconcentration liegt —, die sich bald stärker, bald schwächer ausprägt, in einzelnen Fällen zu vermissen war. Im Allgemeinen klingt sie schnell ab, und zwar schneller als die hierbei stets controlirte typische Veränderung der Gerinnungsfähigkeit; niemals konnten wir eine über Stunden oder gar Tage sich erstreckende bleibende Aenderung des specifischen Gewichtes constatiren, wie sie z. B. Biernacki nach subcutaner Zufuhr grösserer Mengen physiologischer Kochsalzlösung fand. Eine Steigerung des specifischen Gewichtes war niemals zu constatiren.

Die Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung am Blute stiess in Folge der erhöhten Gerinnungsfähigkeit des Blutes nach der intravenösen Injection auf derartige Schwierigkeiten, dass Untersuchungen in dieser Richtung aufgegeben wurden, nachdem sich in 2 gelungenen Versuchen eine geringe Abnahme der Gefrierpunktserniedrigung, also auch eine Verdünnungserscheinung gezeigt hatte.

Viscositätsbestimmungen.

Eine Aenderung der Blutviscosität nach Erzielung eines hydrämischen Zustandes am Thier, im Sinne einer Abnahme der Viscosität, ist von verschiedenen Autoren beschrieben worden (18).

Wir konnten schon in der Arbeit von Lindmann (21) zeigen, dass nach stomachaler Zufuhr von Chlornatrium in Dosen von 5—10 g eine Herabsetzung der Capillarblutviscosität eintritt, im Determann'schen Apparat bestimmt. Auch nach intravenöser Zufuhr hypertonischer Salzlösung war eine schnell vorübergehende deutliche Abnahme der Viscosität zu constatiren, deren Nachweis allerdings durch die gleichzeitig stark erhöhte Gerinnungsfähigkeit des Blutes oft sehr erschwert, z. Th. unmöglich gemacht wird.

Protokoll XLV. Neurose.

Zeit	Blutviscosität (bezogen auf H_2O)	Gerinnungszeit
4 Uhr 20 Min.	7,33	$3^1/_2$ Min.
4 „ 25 „	**10,0 ccm NaCl** per os.	
4 „ 30 „	7,33	$2^1/_2$ Min.
4 „ 40 „	7,33	1 „
4 „ 55 „	6,58	$2^1/_2$ „
5 „ 10 „	6,66	$2^1/_2$ „
5 „ 25 „	6,83	$3^1/_2$ „

Protokoll LIII. Arteriosklerose.

Zeit	Blutviscosität
6 Uhr 18 Min.	70,6 Secunden = **6,418.**
6 „ 24 „	**5 ccm 10 proc. NaCl** intravenös.
6 „ 30 „	61,8 Secunden = **5,618.**

Die Bestimmungen wurden am capillaren Hirudinblut bei 20° C. im Determann'schen Apparat vorgenommen.

Wir können also nach Allem annehmen, dass auch unsere kleinen hämostyptischen Injectionen zu einer Hydrämie, resp. zu einer hydrämischen Plethora führen. Wie dies für die grösseren intravenösen Einläufe ja schon bekannt war. Versucht man diese stärkere Füllung des Gefässsystems mit unserer heutigen verfeinerten Methodik der Blutdruckmessung in dem Armgefässbezirk mit objectiven Zahlen zu fixiren, so findet man unter normalen Kreislaufverhältnissen nach der Injection keinerlei stärkere Verschiebungen der maximalen oder minimalen Werthe. Ebenso zeigen sich auch an der Pulszahl keine besonderen Veränderungen. Es wird also entweder die Füllung des Gefässsystems nach diesem Eingriff nicht besonders stark vermehrt sein oder normaler Weise sehr gut und schnell compensirt werden können, was wohl das Wahrscheinlichste ist. Hat man dagegen einen zum Theil ausgebluteten Organismus vor sich, so ist der Befund nach der Injection ein anderer; wir konnten dies in einzelnen Fällen, bei denen wir die Therapie der intravenösen Kochsalzinjection bei und nach starken Blutungen vornahmen, constatiren. Zahlen stehen aus leicht ersichtlichen Gründen hierbei leider nicht zur Verfügung. Wir fanden einige Minuten nach der Injection eine ganz ausgeprägte bessere Füllung der Radialarterie, die ca. $1-1^1/_2$ Stunde, allmählich wieder abklingend, bestehen blieb. In diesen Fällen documentirt sich also die hydrämische Plethora deutlich; man könnte sogar hier von einer richtigen Autotransfusion sprechen. Der Organismus greift ja bekanntlich bei stärkeren Blutverlusten schon selber zu diesem Mittel, indem er die verminderte Blutmenge einmal durch Verkleinerung des Gefässquerschnittes, dann aber durch Heranziehung der Reserven aus den Wasserdepots zu ersetzen sucht. Dies letztere geschieht durch das „Uebersalzen" des Blutes in viel energischerer Weise. Ob diese einfache Methode der Autotransfusion nach Blutungen, die ja nebenbei noch den Vortheil in sich birgt, eine bessere Gerinnungsfähigkeit zu erzielen, ohne Weiteres für die Klinik empfohlen werden kann, ist vorerst noch fraglich, da bei grösseren Blutverlusten die dadurch hervorgerufene Wasserverarmung des Gewebes doch vielleicht nicht ganz irrelevant sein dürfte.

Untersuchungen über die Thrombokinase.

Durch die Bestimmung der Gerinnungsfähigkeit war es einerseits sicher, dass das Blut eine erhöhte Gerinnungsfähigkeit nach Salzzufuhr in vivo zeigt. Durch die vorstehenden Untersuchungen, die nicht angestellt wurden, um einen Zusammenhang der einzelnen corpusculären Elemente u. s. w. an dem Gerinnungsact zu beweisen, sondern die nur zeigen sollten, ob durch unser Vorgehen eine Concentrationsveränderung des Blutes erreicht würde, ist eine Verdünnung des Blutes nachgewiesen worden. Trotz dieser Verdünnung gerinnt das Blut besser. Es war daher naheliegend, an eine gleichzeitige Mobilisirung einer gerinnungsbefördernden Substanz aus den Geweben in das Blut hinein zu denken; und in Betracht kommt hier eigentlich nur die Thrombokinase. Das Thrombogen und die ionisirten Kalksalze befinden sich im strömenden Blute, ebenso wie das Fibrinogen, während die Kinase aus den verschiedensten Zellen erst herangeholt werden muss. Die weitere Aufgabe bestand demnach darin, diese Verstärkung der Thrombokinase, resp. ihre Vermehrung, objectiv nachzuweisen. Nun besitzen wir in dem Hirudin, der gerinnungshemmenden Substanz des Blutegels, einen Körper, den man sozusagen als Antikörper des Fibrinfermentes ansehen kann, und auf dieser Thatsache aufbauend, hat man diese Substanz in vivo wie in vitro zum Studium der Beeinflussung des Gerinnungsactes genommen; Kaposi (15) bei den Untersuchungen der Gelatinewirkungen am Thier, Morawitz und Lossen (24) bei ihren Untersuchungen über die Ursache der Hämophilie. Die Versuchsanordnung der letzteren Autoren war für uns maassgebend. Wenn man weiss, dass eine bestimmte Menge Hirudin eine bestimmte Menge Fibrinferment unwirksam machen kann, also die Gerinnung um eine bestimmte Zeit hinauszieht, so kann man in Reihenversuchen aus der Schnelligkeit der eintretenden Gerinnung i. e. des sich bildenden Fibrinfermentes einen gewissen Anhaltspunkt über seine wirksame Menge erhalten. Es wurde also in den vorliegenden 5 Versuchen so vorgegangen, dass in der feuchten Kammer bei 25° C. breite Reagenzgläschen beschickt wurden mit einer bestimmten Menge einer frisch bereiteten Hirudinlösung (Jacoby'sches Hirudin von Sachse-Leipzig) und alsdann von den Patienten gleiche Mengen Blut vor und nach der Injection der hypertonischen Kochsalzlösung sowohl in die Hirudinröhrchen wie auch zur Controlle in hirudinfreie Röhrchen gebracht wurden. Es wurde durch Controlle mit dem Bürcker'schen Apparat der Zeitpunkt zur Blutentnahme mit der Spritze aus der Armvene gewählt, bei dem sich die Höhe der Gerinnungsfähigkeitsänderungen zeigte. Folgendes Protokoll soll über den Verlauf eines solchen Versuches orientiren (S. 318).

Ueberblicken wir dieses Protokoll, das mit den anderen 4 vollkommen übereinstimmt, so sehen wir erstens, dass wir — wie das ja schon zu Anfang betont wurde — auch bei einer anderen Methode, wie der Bürcker'schen, ohne Hirudinzusatz einen ganz deutlichen Effect der Gerinnungsveränderung nach Salzzufuhr bemerken im Sinne einer Erhöhung der Gerinnungsfähigkeit. Dann aber sehen wir bei einer Vergleichung der Hirudingerinnungswerthe vor und nach der Injection, dass sich auch



Protokoll LII. Männlich. Neurasthenie.

Zeit	Gerinnung nach Bürker	Spec. Gewicht (Venenblut)	Blutkörperchen rothe	Blutkörperchen weisse	Blutentnahme aus der V. cubitalis mit Spritze
12 Uhr 26 Min.	$4^1/_2$ Min.	—	—	—	
12 „ 28 „	—	—	5 100 000	6275	
12 „ 35 „	—	1060	—	—	
12 „ 40 „	$4^1/_2$ Min.	—	—	—	
12 „ 45 „	—	1056	—	—	1. Blutentnahme aus Armvene.
12 „ 52 „	5 ccm 10proc. NaCl-Lösung intravenös.				
12 „ 55 „	2 Min.	—	—	—	
12 „ 59 „	—	1050	5 000 000	6950	2. Blutentnahme aus Armvene.

Von dem aus der Vene entnommenen Blute wurde jeweils sofort in 2 Reagensgläser je 1 ccm eingefüllt, von denen das eine Glas 0,25 ccm einer frisch bereiteten 0,4 prom. Hirudinlösung enthielt.

	Vor Injection		Nach Injection		
Blut	1,0	1,0	1,0	1,0	
Hirudin-Lösung	0	0,25	0	0,25	
Nach 3 Min.	—	—	—	—	
„ 5 „	—	—	+	—	Bei + beginnt deutliche Gerinnung.
„ 10 „	—	—		—	
„ 12 „	+	—		+	
„ 20 „		—			
„ 25 „		—			
„ 30 „		—			
„ 35 „		—			
„ 40 „		+			

hier eine ganz zweifellose starke Beschleunigung der Gerinnungsfähigkeit documentirt. Wir haben also anzunehmen, dass bei gleichbleibender Menge Fibrinantiferment (Hirudinlösung) und bei gleichbleibender Menge Blut, das sogar im zweiten Röhrchen hydrämischer ist wie im ersten, der Effect der Gerinnungshemmung durch das Hirudin nach der Injection bedeutend schneller überwunden wird. Wir haben also ein stärker wirkendes Fibrinferment, das zu beziehen ist auf eine verstärkte Thrombokinasenwirkung.

Untersuchungen über „Antikörper“.

Es ist von Morawitz die Frage aufgeworfen worden, ob bei den Veränderungen der Gerinnungsfähigkeit wie sie z. B. bei der Hämophilie von ihm nachgewiesen wurde, nicht etwa der Grund in Veränderung der gerinnungshemmenden Substanzen, also in einer Zunahme dieser Substanzen beruhe. Er konnte aber nach seinen, wie nach fremden Untersuchungen (23 und 24) nachweisen, dass dies nicht der Fall ist, und dass im Allgemeinen die Antithrombine immer ein gewisses paralleles Verhalten mit den gerinnungsbefördernden Substanzen zeigen, das heisst, dass bei einer Abnahme der Thrombokinase auch eine Abnahme der



Antithrombine eintritt und umgekehrt. Da mir die nöthigen Ingredienzen zur Anstellung dieser Versuche nicht zur Verfügung standen, ausserdem die anderen Resultate mir beweisend genug erscheinen, glaube ich vorerst auf die Untersuchung der Antithrombine verzichten zu dürfen, ohne das Endresultat dadurch in Frage zu stellen.

Naheliegend war es, nachzusehen, ob dieser Ausschwemmungseffect, der zu einer Steigerung des Gerinnungsfermentes führt, sich auch in einer Steigerung anderer Functionen des Blutes zeigte. Es wurde zuerst dabei gedacht an die eventuelle Vermehrung gewisser Antikörper im Blut durch diese Maassnahme. Versuche am normalen Menschen, der bekanntlich Hammelblutamboceptoren in geringerer Menge besitzt, führten zu keinem deutlichen Ausschlage, jedenfalls zeigte sich nicht eine Zunahme des Amboceptorengehaltes, sondern eher eine Abnahme. Da zur Zeit Patienten mit Antituberculinen u. s. w. nicht zur Verfügung standen, wurden an zwei gegen Hammelblut immunisirten Kaninchen Versuche vorgenommen, die Herr Dr. Bauer so freundlich war, mir zur Verfügung zu stellen, wofür ich ihm auch an dieser Stelle meinen Dank aussprechen möchte. Man ersieht aus den folgenden Protokollen, dass bei kleinen Mengen intravenös verabfolgter Salzlösung vollständig parallel mit den hydrämischen Verdünnungserscheinungen eine Abnahme des Amboceptorengehaltes sich nachweisen lässt, ebenso wie in nur noch verstärkterem Maasse bei Zufuhr grösserer Mengen hypertonischer Salzlösungen. Wir haben also auch hier eine reine Verdünnungserscheinung.

Protokoll XXXIX. Kaninchen, 2300 g.

Zeit	Gerinnung	Blutentnahme	
6 Uhr 05 Min.	$2^1/_2$ Min.	I.	Der Hase war mit 5 proc. Hammelblutaufschwemmung (3 × 20 ccm) immunisirt worden. Die Voruntersuchung ergab vor 5 Tagen reichlich Amboceptoren.
6 „ 21 „	**1 ccm 20 proc. NaCl** intravenös.		
6 „ 24 „	$^1/_2$ Min.		
6 „ 27 „	$^1/_2$ „	II.	Die Blutentnahmen erfolgten während des Versuches aus der Ohrvene und betrugen circa 2—3 ccm jedesmal.
6 „ 50 „	2 „		
7 „ — „	2 „	III.	

Hämolyse-Versuch mit den 3 Seris:
5 proc. Hammelblut 1,0, Meerschweinchen-Serum 0,1,

Blusserum	I	II	III
$^1/_{100}$ 1,0	complet	mässig	wenig
0,5	mässig	Spur	0
0,25	Spur	0	0
$^1/_{1000}$ 1,0	0	0	0
0,5	0	0	0
0,25	0	0	0
0,15	0	0	0

Aus der von I bis III sich verschlechternden Hämolyse muss man demnach auf eine Abnahme an Amboceptoren schliessen.



Protokoll XXXIXa. Kaninchen, 2100 g.

Zeit	Blutentnahme aus rechter Carotis jeweils 2—3 ccm	
6 Uhr 34 Min.	I.	Das Thier, das auf Hammelblut-Immunisirung gut reagirt hatte, wird dem Versuch in Urethannarkose unterzogen. Einlauf in linke Vena jugularis, Blutentnahme aus rechter Carotis. Die aus einer Bürette einlaufende körperwarme Lösung verursacht jedesmal Störungen der Herzaction, Jactationen u. s. w. Das zuletzt ausfliessende Blut ist hellroth und gerinnt sofort zu festen Kuchen.
6 „ 40 „	**5 ccm 20proc. NaCl** in linke V. jugularis.	
6 „ 42 „	II.	
6 „ 50 „	**10 ccm** wie oben.	
7 „ 10 „	III.	
7 „ 15 „	**15 ccm** wie oben.	
7 „ 20 „	IV.	
7 „ 25 „	V.	
7 „ 27 „	Stirbt plötzlich.	

Hämolysin-Versuche mit den 5 Seris.
5proc. Hammelblut 1,0, $^1/_4$ Meerschweinchen-Serum 0,1,

Blutserum	I.	II.	III.	IV.	V.
$^1/_{10}$ 0,25	complet	fast complet	stark	stark	fast complet
$^1/_{100}$ 1,0	stark	stark	0	0	0
0,5	mässig	mässig	0	0	0
0,25	wenig	wenig	0	0	0
$^1/_{1000}$ 1,0	0	0	0	0	0

Auch hier principiell das gleiche „Verdünnungs-Resultat“ nach Zufuhr grösserer Mengen hypertonischer Kochsalzlösungen wie im vorstehenden Versuch.

Schliesslich wurden noch Versuche angestellt über die Veränderung des Hemmungsvermögens des Blutserums gegen peptische und tryptische Verdauung, d. h., es wurden die „Antipepsine und Antitrypsine“ vor und nach der Injection beim Menschen in Reihenversuchen nach der Jacoby'schen Ricin- resp. der Gross'schen Caseinmethode bestimmt. Aus den folgenden beiden Protokollen, die als Paradigma für die vier am Menschen gewonnenen Versuchsreihen angeführt seien, geht desgleichen eine Abnahme der hemmenden Kraft des Blutserums nach der Injection deutlich hervor. Wenn wir auch nicht glauben, dass es sich hier um specifische Antikörper handelt, sondern, dass vielleicht die Hemmung durch bestimmte Eiweisskörper eine Rolle spielt, so finden wir doch jedenfalls auch hier einen sehr deutlichen und fein abgestuften Verdünnungseffect ausgeprägt.

Protokoll XLVI. Gesunder Mann.

Zeit	Gerinnungsfähigkeit	Venenblutentnahme zur Serumgewinnung
5 Uhr 34 Min.	4 Min.	20 ccm Blut mit Spritze aus rechter V. cubitalis. I.
5 „ 40 „	4 „	
5 „ 44 „	**4,5 ccm 10proc. NaCl-Lösung** in linke Vena cubitalis.	
5 „ 50 „	2 Min.	20 ccm Blut wie oben entnommen. II.
5 „ 55 „	1 „	
6 „ 10 „	$3^1/_2$ „	
6 „ 15 „	$3^1/_2$ „	20 ccm Blut wie oben entnommen. III.

Das durch Centrifugiren gewonnene Blutserum war in allen 3 Gläsern klar und nirgends röthlich verfärbt.

Zur Bestimmung der **antitryptischen** Kraft des Blutserums wurden von jedem der 3 Sera folgende Reihenversuche nach Vorbild der Grossschen Versuchsanordnung angesetzt.

	a	b	c	d	e	f	g
$^1/_{10}$ Blutserum	0,1	0,3	0,5	0,8	—	0,8	—
1 prom. Trypsinlösung .	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	—	—
1 prom. Caseinlösung . .	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
0,8 proc. NaCl-Lösung .	0,9	0,7	0,5	0,2	1,0	0,2	1,0

Diese Reihe wurde 30 Minuten in dem Brutschrank bei 37° gehalten und darauf sämmtliche Röhrchen mit 1 Tropfen verdünnter Essigsäure zur Ausfällung des unverdauten Caseins beschickt. g zeigt dann stets eine milchige Trübung, während e gelöst sein muss und f desgleichen so trüb ist wie g, als Beweis, dass das Blutserum in der angewandten Concentration nicht selber tryptisch verdaut. Sämmtliche Röhrchen zeigen alkalische Reaction. Trypsin wie Serum sind in 1 pM. Sodalösung gelöst.

Die Röhrchen a—d zeigen je nach der antitryptischen Kraft eine von a nach d steigende Trübung. Bei den hier gewählten Verdünnungen war a stets klar, b fast klar, c schwach trüb und d stark getrübt.

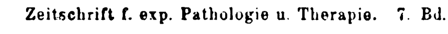
Die Resultate der 3 Sera aus vorstehenden Versuchen sind — unter Weglassung der Controllen — übersichtlich zusammengestellt, folgende:

	a	b	c	d
Serum I.	nicht ganz klar	schwach trübe	trübe	trübe
„ II.	klar	klar	schwach trübe	trübe
„ III.	klar	nicht ganz klar	schwach trübe	trübe

Hieraus geht deutlich hervor, dass die „antitryptische“ Kraft des Blutserums deutlich **abnimmt**, nach der Salzzufuhr. Es zeigt sich das am stärksten in Reihe II, während in Reihe III sich bereits wieder eine Rückkehr zu den Anfangswerthen ausprägt.

Die Bestimmung der „**antipeptischen**“ Kraft des Blutserums wurde nach verschiedenen fehlgeschlagenen anderen Versuchsanordnungen mittelst der Jacoby'schen Ricinmethode in Reihenversuchen vorgenommen.

	a	b	c	d	e	f	g	h
Blutserum (unverdünnt) .	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	—	0,5	—
0,3 proc. Pepsinlösung . .	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	—	—
1,0 proc. Ricinlösung . .	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
$^n/_{10}$ Salzsäure	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
0,8 proc. NaCl-Lösung . .	0,9	0,8	0,7	0,6	0,5	1,0	1,0	1,5





Die auf diese Weise von den 3 Seris angesetzten Reihen wurden 3 Stunden im Brutschrank bei 37° gehalten; es war dann f stets klar, h ebenso wie g (als Controlle, dass Serum allein nicht peptisch wirkt) milchig trüb und a bis e steigend trüb von klar an.

Auch hier möge eine Zusammenstellung der Resultate der einzelnen Reihen orientiren:

	a	b	c	d	e
Serum I.	ganz schwach trübe	trübe	trübe	trübe	trübe
„ II.	klar	klar	fast klar	schwach trübe	trübe
„ III.	klar	fast klar	schwach trübe	nicht ganz trübe	trübe

Wir können hierbei genau den principiell gleichen Effect constatiren wie bei den „Antitrypsinen". Der Vergleich der absoluten Werthe ist wegen der verschiedenen Methodik u. s. w. nicht angängig. Also auch hier eine deutliche Abnahme, ein Verdünnungseffect. Der Einwand, dass dieser Effect durch Zunahme einer peptischen resp. tryptischen Kraft des Blutserums vorgetäuscht werde, widerlegt sich aus den Controllproben mit Blutserum allein (f resp. g), die stets getrübt blieben.

Bestimmungen des Fibrins.

Bei der verstärkten Thätigkeit des Fibrinfermentes in vivo wie in vitro nach Salzzufuhr konnte man a priori auch erwarten, dass der Endeffect dieser fermentativen Thätigkeit, das gebildete Fibrin vermehrt sei. Es wurde in 10—40 ccm Blut, durch Canüle aus der Armvene gewonnen, nach dem Verfahren von Hoppe-Seyler (13) das Fibrin bestimmt und dabei in 6 Versuchen Resultate gewonnen, die aus den untenstehenden Beispielen ersichtlich sind.

Es geht aus den Protokollen einwandfrei hervor, dass nach der Einverleibung des Kochsalzes bei genau controllirtem, deutlich verstärktem Gerinnungseffect sich eindeutig eine Verminderung des gebildeten Fibrins in der Maasseinheit Blut zeigt, und es reiht sich damit dieses Resultat den übrigen Verdünnungseffecten an. Auf den ersten Blick scheint diese Thatsache unserer Ansicht einer verstärkten Fermentthätigkeit den Boden zu entziehen und mehr dafür zu sprechen, dass wir nur in dem veränderten Milieu, sei es durch Wasserzutritt oder durch Salzvermehrung, den Grund für die Aenderung der fermentativen Thätigkeit haben. Wir wissen aber, dass ein fermentativer Process zweifellos schneller verlaufen kann, ohne dass das Endproduct dabei zu steigen braucht. Es können ja dabei eine Menge von Nebenreactionen u. s. w. eintreten, und gerade bei dem complicirten Act der Gerinnung haben wir es nicht mit einer reinen einfachen katalytischen Reaction zu thun, sodass wir hier in unseren Resultaten der verminderten Fibrinmenge und der verstärkten Fermentthätigkeit keine contradictio zu sehen brauchen.

Protokoll XLIX. Männl. Chronischer Gelenkrheumatismus.

Zeit	Gerinnung (Bürker)	Spec. Gewicht	Blutentnahme aus Armvene
11 Uhr 50 Min.	$5^1/_2$ Min.	—	—
12 „ 05 „	—	1064	I.
12 „ 13—14 Min.	**5 ccm 10proc. NaCl-Lösung**		intravenös.
12 „ 20 Min.	3 Min.	—	—
12 „ 25 „	—	1053	II.

Quantitative Fibrinbestimmung nach Hoppe-Seyler.
Blut I = **6,21 g** enthält **0,0146 g** Fibrin, 1 ccm = **0,00235.**
Blut II = **10,18 g** enthält **0,0188 g** Fibrin, 1 ccm = **0,00184.**

Das Fibrin wurde bis zur Gewichtsconstanz über H_2SO_4 gewogen.

Protokoll LX. Gesunder Mann.

Zeit	Blutentnahme aus der Vene
12 Uhr 06 Min.	I = 13,26 g Blut.
12 „ 13 „	**5 ccm 10proc. NaCl** intravenös.
12 „ 22 „	II = 15,36 g Blut.

Fibrinbestimmung:
I = 0,0580 g in 1 ccm = **0,00439 g.**
II = 0,0494 g in 1 ccm = **0,00322 g.**

Als **Gesammtresultat** dieser Untersuchungen lässt sich also sagen, dass man eine Erhöhung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes im Organismus erzielen kann, wenn man Kochsalz zuführt und zwar sowohl bei stomachaler wie subcutaner und intravenöser Zufuhr. Dieser Effect ist nicht bei Zusatz einer Salzlösung zu Blut ausserhalb des Organismus zu erreichen. Erstens kann man hieraus schliessen, dass wohl keine specifische Ionenwirkung der Grund dieses Effectes ist, um so mehr, als mit Bromiden der gleiche Effect sich erzielen lässt, und ferner, dass die ganze Wirkung als eine Folge der Concentrationsänderung des Blutes angesehen werden muss. Diese Concentrationsänderung tritt nicht ein (resp. nicht allein) durch Abgabe von Wasser an den Darm (Grawitz), sondern durch Veranlassung einer reactiven histogenen resp. lymphogenen Hydrämie. Auch in den verabreichten kleinen Dosen wirken die Chloride als starke Lymphagogen (Heidenhain); die Verwässerung des Blutes ist an den Veränderungen der quantitativen Verhältnisse der corpusculären Elemente, wie verschiedenen Eigenschaften des Blutes nachgewiesen worden. Die dazu im Gegensatz befindliche Verstärkung der Gerinnungsfermentthätigkeit ist nach unseren heutigen Ansichten auf Grund der vorliegenden Versuche als Folge der aus dem Gewebe ausgeschwemmten und vermehrten Thrombokinase anzusehen.

Durch vorstehende Untersuchungen glauben wir der alten wirksamen „Kochsalztherapie" bei Blutungen, die ihr bisher fehlende wissenschaftliche Grundlage gegeben zu haben. Nach unseren Untersuchungen ist die Form ihrer Anwendung, die den intensivsten und schnellsten Erfolg

garantirt, und die vor allem auch bei Magendarmblutungen zu verwenden ist, die intravenöse. Aus sämmtlichen Versuchen geht die Unschädlichkeit der intravenösen Zufuhr einiger Cubikcentimeter einer hypertonischen Kochsalzlösung hervor. In den 60 Fällen, bei denen ich bisher diese Injectionen am Menschen vorgenommen habe, ist niemals irgend eine Schädigung, sei es auch nur vorübergehender Natur, am Blute oder irgend einem Organe (Niere u. a. m.) zu constatiren gewesen. Nicht unerwähnt möchte ich lassen, was wegen diesbezüglicher neuerer Arbeiten von Interesse ist, dass bisher in keinem einzigen Falle es zu sogen. „Salzfieber" kam. Allerdings waren meine Patienten alle erwachsene Leute. Dass dagegen bei der bisher üblichen Verabreichung von 10 bis 30 g Kochsalz auf stomachalem Wege Reizerscheinungen von Seiten des Magendarmcanales und einmal auch von der Niere zu verzeichnen waren, ist leicht verständlich.

Literatur.

1) Arnold, Virchow's Archiv. Bd. 150.
2) Bermbach, Volkmann's klin. Vorträge. No. 350.
3) Biernacki, Zeitschr. f. klin. Medicin. 1891.
4) v. Brasol, Du Bois' Archiv. 1884.
5) Bürker, Pflüger's Archiv. Bd. 102; ebendaselbst Bd. 118. Zeitschrift f. biolog. Technik. I. 3.
6) Buglia, Biochem. Zeitschr. XIII. 1908.
7) Cohnheim-Lichtheim, Virchow's Archiv. Bd. 69.
8) Ercklentz, Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. 48.
9) Goltz, Virchow's Archiv. Bd. 29.
10) Grawitz, Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. 21/22.
11) Hamburger, Zeitschr. f. Biologie. Bd. 21/27.
12) Heidenhain, Pflüger's Archiv. Bd. 49.
13) Hoppe-Seyler, Chem. Analyse. Berlin. 1903.
14) Jacoby-Solms, Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. 64.
15) Kaposi, Mitteil. aus d. Grenzgeb. Bd. 13. H. 3.
16) Klikowicz, Du Bois' Archiv. 1886.
17) Köppe, Pflüger's Archiv. Bd. 62.
18) v. Korányi-Richter, Physikal. Chemie u. Medicin. Leipzig 1907.
19) Lichte, Inaug.-Diss. Marburg. 1908.
20) v. Limbeck, Schmiedeberg's Archiv. Bd. 25.
21) Lindmann, Inaug.-Diss. Marburg 1908.
22) Magnus, R., Schmiedeberg's Archiv. Bd. 44. 45. Habilitationsschrift Heidelberg. 1900.
23) Morawitz, Ergebnisse der Physiologie. Bd. IV. Medic. naturw. Archiv. Bd. II. H. 1.
24) Morawitz u. Lossen, Congress f. innere Medicin. 1908. Deutsches Arch. f. klin. Medicin. Bd. 92.
25) Morawitz u. Siebeck, Schmiedeberg's Archiv. Bd. 59.
26) Nencki-Schoumow-Simanowsky, Schmiedeberg's Archiv. Bd. 34.
27) Ortner, Therapie innerer Krankheiten. Wien. 1907.



28) Sahli, Volkmann's klin. Vorträge. No. 11.
29) Schmalz, Deutsch. Arch. f. klin. Medicin. Bd. 47. 1890.
30) Schwalbe, Habilitationsschrift. Heidelberg. 1900. Münchener med. Wochenschr. 1901. No. 10.
31) Sonnenkalb, Inaug.-Diss. Marburg. 1909 u. Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. Bd. V.
32) Sticker, Nothnagel's Spec. Pathol. u. Ther. Bd. VII.
33) von den Velden, Münch. med. Wochenschenschr. 1908. No. 34. Naturforscher-Versamml. Cöln. 1908. Deutsche medicin. Wochenschr. 1909. No. 5. Congress f. innere Medicin. 1909.
34) von Weismayr, Handbuch der Therapie chronischer Lungenschwindsucht. Leipzig. 1904.



XXI.

Aus der inneren Abtheilung des städt. Krankenhauses zu Wiesbaden (Oberarzt: Prof. Dr. Weintraud).

Die Bedeutung des Adrenalins und des Cholins für die Erforschung des Zuckerstoffwechsels.

Von

Dr. **E. Frank** und Dr. **S. Isaac.**

I.

Das Adrenalin, das chemisch als o-dioxyphenyläthanolmethylamin $\left(\begin{smallmatrix}OH\\OH\end{smallmatrix} C_6H_3\,CHOH\,CH_2\,NH\,CH_3\right)$ charakterisirte Secretionsproduct des Nebennierenmarkes erzeugt beim Kalt- und Warmblüter Glykosurie; diese folgt beim Säugethier auf subcutane, intraperitoneale und, wie Straub[1]) kürzlich gezeigt hat, bei geeigneter Versuchsanordnung auch auf intravenöse Einverleibung der Substanz. Die Zuckerausscheidung wird bedingt durch Vermehrung des Blutzuckergehaltes, die ihrerseits wieder mit einem Schwinden des Leberglykogens einhergeht; die Adrenalinwirkung bleibt dementsprechend beim glykogenarmen Thiere gering.

Eine allgemein angenommene Anschauung vom Wesen der Adrenalinglykosurie besteht zur Zeit nicht. Die ersten Untersucher haben sie sich als Folge einer directen Organschädigung vorgestellt, etwa der Leber oder des Pankreas; andere, denen die Aehnlichkeit zwischen Adrenalinwirkung und Effect der Piqûre auffiel, denken an eine Reizung des Zuckercentrums in der Medulla oblongata. Neuerdings weist man dem Adrenalin eine bedeutsame physiologische Rolle im Kohlehydratstoffwechsel zu. Schur und Wiesel[2]) haben gefunden, dass bei der Muskelarbeit die chromaffinen Zellen eine erhöhte Thätigkeit aufweisen und bei forcirter körperlicher Anstrengung schliesslich erschöpft werden; sie haben daraus den Schluss gezogen, dass das chromaffine System die Aufgabe habe, die Kohlehydrate als die Energieträger der Muskelleistung im Organismus zu mobilisiren. Eppinger, Falta und Rudinger[3]) haben diese Lehre aufgenommen. Sie definiren die Kohlehydratmobilisirung

1) Münch. med. Wochenschr. 1909. No. 10.
2) Wien. klin. Wochenschr. 1907. No. 40.
3) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 66. H. 1/2.



unter dem Einflusse des Adrenalins einestheils als Umwandlung präformirten Glykogens in Traubenzucker, zum andern als Neubildung von Kohlehydrat aus Eiweiss und Fett. Die experimentelle Adrenalinglykosurie entspricht nach ihrer Auffassung einer auch beim Menschen unter pathologischen Verhältnissen sehr bedeutsamen Ueberfunction des chromaffinen Systems. Als Schauplatz der Adrenalinwirkung sehen die Autoren die Leber an, ohne indes in detaillirter Weise den Angriffspunkt des Adrenalins zu nennen; man möchte aber nach ihren Auseinandersetzungen annehmen, dass sie ein directes Eingreifen der Substanz in das chemische Getriebe der Leberzelle für wahrscheinlich halten. Jedenfalls scheinen sie nicht an Beziehungen des Adrenalins zu nervösen Elementen in der Leber zu glauben; sonst ist wenigstens die etwas umwegige Art, wie sie die Piqûre erklären, nicht recht zu verstehen. Sie meinen nämlich, dass der dabei gesetzte Nervenreiz nicht die Leber direct, sondern die Nebennieren träfe und durch Steigerung der Adrenalinsecretion zum Glykogenabbau in der Leber führe.

Wir selbst stehen auf dem Standpunkte, dass die Annahme einer Reizwirkung auf Nervenendorgane in der Leber sich mit den zur Zeit vorliegenden Thatsachen am besten vereinbaren lässt, ja bis zu einem gewissen Grade mit Nothwendigkeit aus diesen Thatsachen sich ergiebt. Bekanntlich existirt in der Medulla oblongata eine als Centrum bezeichnete Stelle, deren Verletzung Schwinden des Leberglykogens, Hyperglykämie und Glykosurie nach sich zieht. Man weiss, dass die den Reiz vermittelnden Bahnen zunächst durch den Halstheil des Rückenmarkes ziehen, dann zum grössten Theil in der ersten Dorsalwurzel austreten und nun eine Strecke im Grenzstrang des Nervus sympathicus verlaufen; diesen verlassen sie in den N. splanchnici, mit denen sie in den Plexus coeliacus eintreten, von da aus begeben sie sich schliesslich längs der Gefässe zur Leber. Dass der N. splanchnicus die bei der Piqûre thätigen Fasern enthält, ist aus der Erfolglosigkeit des Zuckerstiches nach Durchschneidung dieses Nerven erschlossen: der positive Beweis fehlte; denn bei elektrischer Reizung des peripheren Stumpfes konnte Eckhardt[1]) niemals Glykosurie erzeugen. Die N. splanchnici sind Theile des sympathischen Nervensystems, d. h. nach Langley[2]), derjenigen Untergruppe des autonomen Nervensystems, die ihre weissen Rami communicantes beim Menschen vom 1. Dorsalsegment bis zum 2. (3.) Lumbalsegment bezieht. Die bekanntlich mit Markscheiden umhüllten Elemente der N. splanchnici sind selbst weisse Rami communicantes oder präganglionäre (präcelluläre) Fasern, die nur im Gegensatz zu den übrigen nicht bereits im Grenzstrang ihr „Ganglion" finden, sondern diesen durchqueren und erst mit Zellen des Plexus coeliacus in Verbindung treten. Dem thoraco-lumbalen „sympathischen" System stellt Langley die Gruppe der cranialen und sacralen autonomen Nerven gegenüber.

Es gilt nun für den sympathischen Antheil des autonomen Systems — und nur für diesen — ein von Langley und Elliot entdecktes

1) Cit. nach Pflüger, Das Glykogen. Bonn 1905.
2) Ergebn. d. Physiol. 1903.



Gesetz, welches besagt, dass an allen Organen, die von sympathischen Nerven versorgt werden, durch Adrenalinapplication sich derselbe Effect demonstriren lasse, wie durch Reizung der zu dem Organ gehörigen postganglionären Faser; mit anderen Worten, das Adrenalin ist eine electiv sympathicotrope Substanz. Das Langley-Elliot'sche Gesetz gestattet die Adrenalinglykosurie deductiv abzuleiten: sie ist offenbar nichts anderes, als die Antwort auf eine Reizung sympathischer Nervenendigungen an der Leberzelle, die deren Traubenzuckersecretion beherrschen. Hatte Eckhardt mit Hülfe des elektrischen Stromes vergeblich versucht, durch Reizung des peripheren Splanchnicusstumpfes Glykosurie zu erzeugen, so liefert die electiv wirkende chemische Substanz den Beweis, dass thatsächlich der sympathische Nerv der Vermittler des Zuckerstiches ist.

Eckhardt's negatives Resultat erklärt sich, wie aus dem zweiten Theil der Abhandlung hervorgehen wird, nicht durch gleichzeitige Reizung hemmender Nerven. Es ist vielmehr mit dem Fehlen der Glykosurie bei intravenöser Adrenalinanwendung, sofern diese nicht nach Straub-scher Manier erfolgt, in Parallele zu setzen, d. h. es werden in beiden Fällen wahrscheinlich vasoconstrictorische Fasern gereizt, wodurch dann das Hervortreten der Glykosurie leicht gehindert werden kann. Trifft man die Zuckerfasern dort, wo sie nicht mit vasoconstrictorischen zusammen verlaufen, so erhält man dementsprechend Glykosurie z. B. bei Reizung des untersten Hals- und des obersten Brustganglions oder des Plexus coeliacus.

Es ist nicht unwahrscheinlich, dass die Adrenalineffecte, die man experimentell erzeugt, quantitative Steigerungen einer physiologischen Function der Substanz sind. Es liesse sich sehr wohl mit Langley vorstellen, dass die Aufgabe des Adrenalins darin bestehe, am Orte der myo-(organo-)neuralen Vereinigung die für die Nervenentladung geeigneten Bedingungen herzustellen. Der Organismus bedient sich also des Adrenalins nicht, um den Blutdruck zu erhöhen, den Herzschlag zu verstärken, Zucker ins Blut zu treiben u. s. w., sondern, um stets ein fein und sicher ansprechendes sympathisches Nervensystem zu haben, falls er durch dessen Vermittlung jene Organfunctionen steigert. Die Rolle des Adrenalins im Zuckerstoffwechsel ist demnach keine eigenartige, irgendwie aus dem Rahmen seiner einheitlichen Wirkungsweise herausfallende.

Nun regt aber die von Schur und Wiesel ausgesprochene, von Eppinger, Falta und Rudinger acceptirte Hypothese von der Mobilisirung der Kohlehydrate im Organismus durch das Adrenalin zu Untersuchungen darüber an, ob diese Substanz noch eine specielle Beziehung zum Kohlehydratstoffwechsel hat. Am directesten lässt sich dieser Frage näher treten, indem man das Verhalten derjenigen Grössen, die im Kohlehydratstoffwechsel eine Rolle spielen, nach Ausschaltung des chromaffinen Systems untersucht. Leider lässt sich diese experimentell nicht ausführen, doch dürfte man mit doppelseitiger Exstirpation der Nebenniere dem Ziele wenigstens nahe kommen. Wir haben uns speciell mit dem Verhalten des Blutzuckers nach doppelseitiger Entfernung der Nebennieren beschäftigt: sank dessen Concentration constant zu sehr niedrigen



Werthen ab, dann war allerdings ein verlockendes Argument zu Gunsten einer speciellen Adrenalinfunction im Kohlehydratstoffwechsel gewonnen.

Beim Hunde hat Porges[1]) an dem einen Tage, den dieses Thier die Operation überlebt, den Blutzuckergehalt sich verringern sehen; einmal fanden sich in dem sub finem vitae aufgefangenen Blute nur mehr Spuren reducirender Substanz. Da es misslich erscheint, aus dem Verhalten eines durch den Ausfall der Nebennieren offenbar in seiner ganzen Vitalität schwer geschädigten Organismus bindende Schlüsse zu ziehen, haben wir es vorgezogen, die Frage an Kaninchen zu studiren.

Wir legten in Aethernarkose durch einen Längsschnitt unterhalb der zwölften Rippe die Organe extraperitoneal frei. Rechts trifft man auf ein Muskelinterstitium; durchtrennt man das Zwischengewebe, so findet man bei geeigneten Thieren in der Tiefe direct die Nebenniere, die der Vena cava meist breit aufsitzt. Links muss man sich näher der Wirbelsäule halten und mitten durch die Musculatur hindurchgehen. Die Verhältnisse liegen am günstigsten bei Thieren, die zwischen 2500 und 3000 g wiegen. Kleinere Thiere überleben auch den Eingriff nicht lange, während Thiere mit dem eben angegebenen Gewicht wenigstens mitunter, besonders wenn Blutverluste während der Operation vermieden werden, 3—5 Tage am Leben bleiben und langsam die charakteristischen Ausfallserscheinungen hervortreten lassen.

Ueber das Technische der Blutzuckerbestimmungen sei Folgendes bemerkt: Das Blut wurde in FlNa-Lösung aufgefangen, um die Gerinnung zu verhindern; dann wurde das Gesammtblut nach Michaelis und Rona[2]) mit colloidalem Eisenhydroxyd enteiweisst und in dem auf 20 ccm eingedampften Filtrate die quantitative Zuckerbestimmung nach der Methode von Gabriel Bertrand[3]) ausgeführt.

Wir haben die Blutzuckerbestimmungen in verschiedenen zeitlichen Abständen von dem Termin der Nebennierenexstirpation gemacht. Die Resultate gehen aus folgenden Versuchen hervor:

Versuch I.

Kaninchen, 2700 g Gewicht.

3. 5. Exstirpation beider Nebennieren um 5 Uhr Nachmittags. Starker Blutverlust bei der Operation. Thier erholt sich gut. Abends 9 Uhr fällt auf, dass das Thier asthenisch im Käfig liegt; bei Berührung macht es eigenthümlich krampfartige Bewegungen. Das bald darauf moribunde Thier wird entblutet.

Blutzuckergehalt: 0,5 pCt.

Versuch II.

Kaninchen, 2,3 kg Gewicht.

21. 5. 11 Uhr Vormittags doppelseitige Nebennierenexstirpation. 7 Uhr Abends Entnahme von 18,67 g Blut aus der Ohrvene.

Blutzuckergehalt: 0,102 pCt.

23. 5. Morgens todt aufgefunden.

1) Cit. nach Eppinger, Falta und Rudinger, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 67. Heft 5/6.

2) Biochem. Zeitschr. Bd. XIII. 1908.

3) Bulletin de la Société chimique. 1906.



Versuch III.

Kaninchen, 2,7 kg Gewicht.

2. 3. Nebennierenexstirpation Nachmittags 4 Uhr.

3. 3. Vormittags munter; Abends 7 Uhr wird es während etwas schwieriger Blutentnahme zusehends kraftloser, dabei Durchfall. Dem moribunden Thier werden 26,0 g Blut aus der Carotis entnommen.

Blutzuckergehalt: 0,026 pCt.[1])

Versuch IV.

Kaninchen, 2,8 kg Gewicht.

4. 3. Nebennierenexstirpation Mittags 4 Uhr.

5. 3. Bis Abends munter; während langdauernder Manipulationen am Ohr des Thieres zur Blutentnahme beginnt das Thier kraftlos zu werden, bekommt Durchfall und bietet das Bild eines matt daliegenden ab und zu wieder componirten Individuums. Es werden 24,85 g Blut entnommen.

Blutzuckergehalt: 0,075 pCt.

Versuch V.

Kaninchen, 2600 g Gewicht.

23. 2. Doppelseitige Nebennierenexstirpation Mittags 4 Uhr.

24. 2. Thier munter.

25. 2. Vormittags deutlich apathisch. Mittags: Thier liegt auf der Seite, stark myasthenisch; geht unter den Symptomen äusserster Schwäche Abends 8 Uhr 30 Min. zu Grunde.

Abends 8 Uhr Entnahme von 35,73 g Blut aus der Ohrvene.

Blutzuckergehalt: 0,062 pCt.

Versuch VI.

Kaninchen, 2500 g Gewicht.

7. 3. Entnahme von 29,97 g Blut aus der Ohrvene. Blutzuckergehalt: 0,079 pCt.

9. 3. Exstirpation beider Nebennieren Mittags 4 Uhr.

10. 3. Thier munter.

11. 3. Idem.

12. 3. Thier ist etwas matt; liegt meist auf der Seite mit von sich gestreckten Vorderpfoten. Bringt man das Thier in andere Lagen, so treten gehäufte krampfartige Bewegungen der vorderen und hinteren Extremitäten auf; man hat den Eindruck, dass es sich um vergebliche Versuche des Thieres handelt, seine frühere Lage wieder einzunehmen. Der Muskeltonus ist so gering, dass man das Thier in eigenthümlicher Weise verdrehen kann.

1 Uhr Nachmittags Blutentnahme (31,55 g Blut); zugleich 3 ccm Adrenalin, $^{1}/_{1000}$ injicirt.

5 Uhr Nachmittags Exitus.

Blutzuckergehalt: 0,116 pCt.

Versuch VII.

Kaninchen, 3000 g Gewicht.

6. 3. Entnahme von 28,85 g Blut aus der Ohrvene. Blutzuckergehalt: 0,105 pCt.

8. 3. Doppelseitige Nebennierenexstirpation.

9. 3. Thier ist munter.

10. 3. Idem.

11. 3. Oefters myasthenische und krampfartige Erscheinungen.

---

1) Bei der Ueberführung des Kupferoxyduls in das Allihn-Röhrchen ging möglicher Weise etwas verloren; der Werth ist daher nicht sicher.



12. 3. Ziemlich munter.

13. 3. Morgens 8 Uhr: In extremis vorgefunden. Sofortige Blutentnahme (29,58) theilweise Herzblut.

Blutzuckergehalt: 0,022 pCt.

Bei allen Thieren haben wir uns bei der Section, die nie Eiterungsvorgänge ergab, davon überzeugt, dass die Nebennieren vollständig entfernt waren.

Uebersichtstabelle.

Bezeichnung des Versuchs	Zeit zwischen Operation und Blutentnahme	Blutzuckergehalt pCt.
I.	4 Stunden	0,5
II.	8 „	0,102
III.	27 „	0,026 (?)
IV.	ca. 27 „	0,075
V.	52 „	0,062
VI.	69 Stunden (ca. 3 Tage)	0,116
VII.	5 Tage	0,022

Ehe wir uns zur Besprechung der in der Tabelle aufgeführten Werthe wenden, sei kurz auf einige bemerkenswerthe Einzelheiten eingegangen. Bei Kaninchen I findet sich vier Stunden nach der Exstirpation ein exorbitanter Blutzuckerwerth, der im Hinblick auf die starken Blutverluste des Thieres bei der Operation wohl als Aderlasshyperglykämie zu deuten sein dürfte. Es ist interessant, dass diese trotz des Fehlens der Nebennieren in so hohem Masse zu Stande kam.

Die zu gleicher Zeit bei diesem Thiere beobachtete Schwäche ähnelte in ihrer Art sehr den Ausfallserscheinungen, welche die anderen Kaninchen nach viel längerem Intervall darboten. Weiter sei die Aufmerksamkeit noch auf die Beobachtung hingelenkt, dass Thiere, die eben noch völlig munter zu sein schienen, durch die Manipulationen an ihren Ohren während der Blutentnahme ganz acut in den typischen Schwächezustand verfielen.

Was nun die erhaltenen Blutzuckerwerthe betrifft, so sind sie folgendermaassen zu beurtheilen. Aus den Angaben, die über den Blutzuckergehalt normaler Kaninchen vorliegen [Pavy[1]), Michaelis und Rona[2])], sowie aus eigenen auf diesen Punkt gerichteten Untersuchungen geht hervor, dass Schwankungen von 0,06 bis 0,12 pCt. vorkommen. Dem zu Folge fallen in fünf von unseren Versuchen die erhaltenen Werthe ins Bereich der normalen (und übernormalen); in zwei Fällen finden sich auffallend niedrige Werthe, davon ist allerdings der eine nicht ganz sicher.

Die vorsichtigste Formulirung des Schlusses, der sich aus den Versuchsergebnissen ziehen lässt, dürfte die sein, dass in keinem Stadium, weder kürzere Zeit nach dem Eingriff noch auf dem Höhepunkt der Myatonie und Schwäche die Blutzuckerconcentration bei nebennierenlosen

1) Der Kohlehydratstoffwechsel. Deutsch von Dr. K. Möckel. Leipzig 1907.
2) l. c.



Kaninchen herabgesetzt zu sein braucht. Zur Erklärung dieser Thatsache könnte man dreierlei Umstände anführen:

1. Das übrigbleibende chromaffine System (Paraganglien, Zuckerkandl'sche Organe, Carotisdrüse) garantire auch nach Entfernung des Nebennierenantheiles noch eine ausreichende Adrenalinmenge. Diese Möglichkeit ist nicht a priori von der Hand zu weisen, doch scheint nicht einmal anatomisch festzustehen, wie sich quantitativ die Gesammtzahl der Paraganglien zum „Paraganglion suprarenale", dem Nebennierenmarke, verhält; und selbst bei zahlenmässig ausreichendem chromaffinem Gewebe ausserhalb der Nebenniere müsste erst dessen physiologische Dignität festgestellt werden.

2. Es liesse sich annehmen, dass der einmal mit Adrenalin geladene Sympathicus, auch wenn die Nachfuhr der Substanz fortfällt, noch für längere Zeit functionstüchtig bleibt; es käme dann für die Wirkung der Exstirpation vielleicht darauf an, ob man in einem Augenblicke operirt, in dem das Endorgan der sympathischen Nerven adrenalinleer ist, oder in einem, in dem es sich eben frisch mit Adrenalin versehen hatte.

3. Endlich muss daran gedacht werden — und das erscheint uns am wahrscheinlichsten —, dass es ausser dem Adrenalin noch andere physiologische Substanzen giebt, welche den Sympathicus stimuliren. Möglicherweise beeinflussen andere dieser physiologischen Pharmaca die Nervenendorgane in anderer Gruppirung als das Adrenalin, so dass auch bei dessen Wegfall für grosse Theile des Sympathicusgebietes die Stimulirung gesichert wäre.

Doch wie dem auch sei, als Thatsache ist festzustellen: Der Organismus vermag trotz weitgehender Ausschaltung der Adrenalinproduction die Constanz seines Blutzuckergehaltes zu wahren. Er bedarf also des Adrenalins zur Regulation seines Kohlehydratstoffwechsels nicht. Eine specielle, von der allgemeinen Sympathicusfunction differente Einwirkung des Adrenalins auf diesen Stoffwechsel scheint nicht zu bestehen. Zwingende Gründe, eine gesteigerte Adrenalinproduction im Organismus für die Pathogenese des thierischen und menschlichen Diabetes in Anspruch zu nehmen, liegen nicht vor. Die Adrenalinglycosurie erscheint als experimentelle Uebertreibung, die nicht sowohl die physiologische und pathologische Bedeutung dieser Substanz, als vielmehr die des sympathischen Nervensystems für den Zuckerstoffwechsel anzeigt.

Der Sachverhalt lässt sich aphoristisch dahin zusammenfassen: Das Adrenalin hat eine grössere Bedeutung für die Erforschung des Zuckerstoffwechsels als für diesen selbst.

II.

Im Folgenden soll erörtert werden, ob Beziehungen zwischen dem autonomen Nervensystem (sensu strictiori) und einigen für den Zuckerstoffwechsel bedeutungsvollen Organen bestehen. Langley vereinigt bekanntlich in dem autonomen System (im engeren Sinne) eine Reihe von Nerven, die dem Mittelhirn, der Medulla oblongata, sowie gewissen Sacralnerven entstammen: die cranialen und sacralen autonomen Nerven. Bezüglich der physiologischen Correlationen dieses letzteren Systems und des



„Sympathicus" zeigte sich, dass dort, wo gleiche Organe von beiden versorgt werden, ein Antagonismus in dem Sinne besteht, dass Reizung des autonomen Nerven den entgegengesetzten Effect hat wie Reizung des sympathischen. Die Thatsache, dass wir im Adrenalin ein Mittel besitzen, welches ganz electiv auf alle „sympathischen" Nervenendigungen anregend wirkt, legt die Frage nahe, ob es auch Substanzen giebt, welche ebenso elective Beziehungen zum autonomen Nervensystem haben. Wir glauben, im Cholin ein derartiges Agens erblicken zu dürfen. Dafür spricht alles, was wir über die Wirkung dieser zwar seit langem bekannten, aber früher für ziemlich indifferent gehaltenen Substanz in neuerer Zeit erfahren haben. Durch die Untersuchungen von Lohmann[1]) ist seine dem Adrenalin entgegengesetzte Wirkung auf Blutdruck, Herzthätigkeit und Peristaltik sicher gestellt worden. Im Gegensatz zum Adrenalin setzt es den Blutdruck herab, verlangsamt die Thätigkeit des Herzens, vermindert dessen Kraft, verengert die Coronararterien und verstärkt die Peristaltik. Die Annahme, dass diese Wirkungen des Cholins in der That der Erfolg einer Reizung des autonomen Nerven und nicht etwa einer Lähmung des „Sympathicus" sind[2]), wird gesichert durch eine weitere wichtige Eigenschaft dieser Base, nämlich die von Desgrez[3]), Theissier und Thévenot[4]), sowie von Lohmann[5]) festgestellte, auch von uns in allen Versuchen angetroffene mächtige speicheltreibende Wirkung. Es handelt sich dabei um ein dünnflüssiges, als Chordaspeichel anzusprechendes Secret. Wenigstens ist es nicht bekannt, dass Durchschneidung des Sympathicus (trotz Erweiterung der Drüsengefässe) Veranlassung zur Secretion von Chordaspeichel giebt.

Besteht die antagonistische Wirkung beider Substanzen in so ausgedehntem Maasse, so war es für uns von Bedeutung zu wissen, ob das Cholin in gleicher Weise die glycosurische Function des Adrenalins zu hemmen vermag. Ueber die Beeinflussung der Adrenalinglycosurie durch Cholin liegen in der Literatur bereits einige, sich jedoch widersprechende Beobachtungen vor. Lohmann[6]) konnte einen Einfluss desselben auf den Adrenalindiabetes nicht feststellen, während nach Gautrelet[7]) die glycosurische Wirkung des Adrenalins durch gleichzeitige Cholindarreichung aufgehoben wird.

Wir haben nun auch eine Reihe von Versuchen über den Cholin-Adrenalin-Antagonismus ausgeführt. Anfänglich gingen wir in der Weise vor, dass wir beide Körper Kaninchen subcutan injicirten, ohne jedoch zu bestimmten Resultaten zu gelangen, da auch bei Application von Adrenalin allein die Thiere häufig keinen Zucker bekamen. Worauf diese

1) Pflüger's Archiv. 1908. Bd. 122.

2) Welch' letzteres H. Meyer in seinem Vortrag über den Antagonismus der Gifte (Wiener klin. Wochenschr. 1908. 17.) als wahrscheinlich hinstellt.

3) C. R. Soc. Biol. Bd. 54. 1902.

4) C. R. Soc. Biol. Bd. 64. 1908.

5) l. c.

6) l. c.

7) C. R. Soc. Biol. 1908. Bd. 65.



Unregelmässigkeiten der Zuckerausscheidung beim Kaninchen beruhen, ist nicht recht ersichtlich. Möglicherweise werden die Resultate des erwähnten französischen Forschers erklärt. Wir haben uns daher in den weiter unten mitzutheilenden Versuchen einer kürzlich von Straub[1]) angegebenen Versuchsanordnung bedient, indem wir mit einer gewissen, genau regulirten Geschwindigkeit, innerhalb längerer Zeiträume Cholin meist in einer Verdünnung von 3 : 1000, Adrenalin in einer solchen von 4 : 1000000 in die Jugular- oder Ohrvene der Thiere einlaufen liessen. Straub hat in seiner Arbeit auseinandergesetzt, wie durch eine derartige Versuchsanordnung, zu der nur minimale Adrenalinmengen nöthig sind, um Glycosurie zu erzeugen, ein Modus des Experiments hergestellt wird, der den im Organismus thatsächlich vorhandenen Verhältnissen am nächsten kommt. Das Weitere geht aus den Versuchsprotokollen hervor.

Versuch VIII.

18. 3. Kaninchen 2500 g.

Aus einer Bürette werden während 20 Minuten 40 ccm Adrenalinlösung mit 0,16 mg Adrenalin in die Ohrvene einlaufen gelassen. Der während des Einlaufens der Lösung mittelst Dauerkatheters aufgefangene Urin enthält keinen Zucker, dagegen zeigt der eine halbe Stunde später erhaltene Urin positiven Nylander.

Versuch IX.

19. 3. Gleiches Thier wie im Versuch VIII. Ohrvene.

Adrenalin[2]) 0,24 mg }
Cholin. hydrochl. 0,20 g } in 60 ccm 0,85 proc. ClNa-Lösung.
Einlaufsmenge: 45 ccm.
Einlaufsdauer: $22^1/_2$ Minuten.

Urin: Während des Einlaufens: Nylander negativ.
$^1/_4$ Stunde nachher: Spürchen Zucker.
$^1/_2$ " " Nylander negativ.

Versuch X.

20. 3. Kaninchen 2800 g. Jugularvene.

Adrenalin 0,24 mg }
Cholin. hydrochl. 0,20 g } in 60 ccm 0,85 proc. ClNa-Lösung.
Einlaufsmenge: 45 ccm.
Einlaufsdauer: 25 Minuten.
Starker Speichelfluss.

Urin: Während des Einlaufens: Nylander negativ.
$^1/_4$ Stunde später: 0,0065 g Zucker in 5 ccm.
$^1/_2$ " " Nylander negativ.

Versuch XI.

22. 3. Kaninchen 2500 g. Jugularvene.

Adrenalin 0,24 mg }
Salzs. Cholin 0,56 g } in 60 ccm 0,85 proc. ClNa-Lösung.

1) l. c.

2) Wir benutzten zu allen Versuchen l-Suprarenin hydrochlor. und Cholin. hydrochlor., die uns in liebenswürdigster Weise von den Höchster Farbwerken zur Verfügung gestellt waren.



Einlaufsmenge: 47 ccm.
Einlaufsdauer: 16 Minuten.
Starker Speichelfluss.

Urin: $^1/_4$ Stunde nachher: Nylander positiv.

Versuch XII.

25. 3. Kaninchen 2500 g. Jugularis.

Adrenalin 0,24 mg, Cholin. hydrochl. 0,40 g } in 60 ccm 0,85 proc. ClNa-Lösung.
Starker Speichelfluss.
Einlaufsmenge: 45 ccm.
Einlaufsdauer: 15 Minuten.

Urin: $^1/_4$ Stunde nach der Injection: Nylander stark positiv.

Versuch XIII.

26. 3. Hund, 7 kg Gewicht. Vena femoralis.

Adrenalin 0,72 mg, Cholin. hydrochl. 0,60 g } in 90 ccm 0,85 proc. ClNa-Lösung.
Starker Speichelfluss.
Einlaufsmenge: 64 ccm.
Einlaufsdauer: 21 Minuten.

Urin: $^1/_4$ Stunde später: Nylander und Trommer stark positiv.

Aus diesen Versuchen am Kaninchen, sowie aus dem Versuch am Hund ergiebt sich also, dass die Adrenalinglycosurie durch gleichzeitige Injection von Cholin nicht aufgehoben wird. Dass letzteres thatsächlich in erregenden, d. h. als Antagonist überwiegenden, Dosen angewendet war, dafür spricht der starke Speichelfluss der Thiere während der Versuche.

Wir haben uns auch noch auf andere Weise davon zu überzeugen gesucht, dass ein Antagonismus zwischen Adrenalin und Cholin hinsichtlich der Glycosurie nicht besteht. Wie französische Autoren gefunden haben, reagiren Hunde auf Adrenalininjectionen (0,5 mg pro kg) ausserordentlich präcise mit einer Erhöhung des Blutzuckergehaltes, die 2 Stunden nach der Injection den Maximalwerth erreicht und dann innerhalb 5 Stunden abklingt. Die folgenden Tabellen enthalten Blut- und Harnzuckerwerthe eines Hundes nach Injection von Adrenalin, Cholin, sowie von beiden zusammen:

Versuch XIV.

9. 3. Hund, 7,8 kg Gewicht.

$10^3/_4$ Uhr a. m. 4 ccm Adrenalin = 0,004 g subcutan.
$12^3/_4$ „ p. m Entnahme von 30,5 g Blut aus der Ohrvene. Blutzuckergehalt: 0,2 pCt.

Harn: 9. 3. 3 Uhr p. m. 10 ccm . . . Spuren Zucker.
7 „ p. m. 225 ccm . . . „ „
10. 3. 11 „ a. m. 115 ccm . . . 3,75 g „

Versuch XV.

11. 3. Hund wie im vorigen Versuche.

10 Uhr 45 Min. a. m. Entnahme von 23,37 g Blut aus der Ohrvene. Blutzuckergehalt: 0,074 pCt.
11 „ a. m. Subcutane Injection von 1,0 g Cholin. hydrochl.
12 „ 45 „ p. m. Entnahme von 22,48 g Blut aus der Ohrvene. Blutzuckergehalt: 0,089 pCt.



Versuch XVI.

15. 3. Hund wie in den vorigen Versuchen.

11 Uhr a. m. Subcutane Injection von { 0,004 g Adrenalin in 4 ccm. 2,0 g Cholin. hydrochl. in 20 ccm.

1 „ p. m. Entnahme von 37,0 g Blut aus der Ohrvene. Blutzuckergehalt: 0,23 pCt.

Harn: 15. 3.	3 Uhr p. m.	7 ccm . . .	Spuren Zucker.
	7 „ p. m.	14 ccm . . .	„ „
16. 3.	10 „ a. m.	90 ccm . . .	2,5 g „

Es zeigt sich also, dass das Cholin die Adrenalinhyperglycämie in keiner Weise beeinflusst, auch nicht depressorisch auf den normalen Blutzuckergehalt wirkt.

Fassen wir die Versuchsresultate zusammen, so ergibt sich die Thatsache, dass der weitgehende Antagonismus, der zwischen Cholin und Adrenalin sonst besteht, sich nicht auch auf den Zuckerstoffwechsel erstreckt[1]). Wir können das auch so formuliren: Die durch Sympathicusreizung in der Leber auftretende Hyperglycämie wird durch gleichzeitige Application autonomotroper Substanzen nicht hintangehalten, oder mit anderen Worten: es gibt keine autonomen Nerven in der Leber, auf die das Cholin einwirken könnte.

Man hätte sich eine Wirkung des Cholins noch in anderer Weise denken können.

Es hätte nämlich durch Erregung autonomer Nerven im Pankreas dessen innere Secretion gesteigert und dadurch die erhöhte Zuckerbildung in der Leber ausgeglichen werden können. Eppinger, Falta und Rudinger[2]) haben eine derartige Vorstellung geäussert, indem sie den autonomen Vagus zur inneren Secretion des Pankreas in ähnliche Beziehungen setzten, wie sie der Sympathicus zum chromaffinen System thatsächlich besitzt. Auch Pflüger[3]) hat sich in ähnlicher Weise die Sachlage vorgestellt, wenn er vom Duodenum ausgehende Nerven supponierte, die durch Reizung des Pankreas zur Bildung von antidiabetischem Ferment Anlass geben und dadurch den erhöhten Glycogenumsatz in der Leber hemmen sollten. Auf Grund unserer Versuche glauben wir daher auch folgern zu dürfen: Die innere Secretion des Pankreas steht nicht unter der Herrschaft autonomer Nerven, da das Cholin, falls solche vorhanden wären, sie sicher beeinflusst hätte. Wir dürfen das um so sicherer annehmen, als die äussere Secretion der Bauchspeicheldrüse, wie v. Fürth[4]) gezeigt hat, durch Cholin in ausserordentlicher Weise angeregt wird.

Es ist auch versucht worden, mittelst eines anderen pharmacologischen Agens den Einfluss des autonomen Nervensystems auf die innere Pankreassecretion darzuthun. Eppinger, Falta und Rudinger[5])

1) Die mangelnde Beeinflussung der Adrenalinglycosurie durch Cholin beweist übrigens evident, dass letzteres keine sympathicuslähmende Substanz sein kann.

2) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 66. H. 1/2.

3) Pflüger's Archiv. Bd. 118. 1907.

4) Pflüger's Archiv. Bd. 124. 1908.

5) Loc. cit.



haben dazu das Pilocarpin benutzt, das wohl in ähnlicher Weise electiv erregend aufs autonome Nervensystem wirkt, wie es sich vom Cholin hat nachweisen lassen. Durch Versuche, die wir mit Pilocarpin und Adrenalin anstellten, und deren Resultate wir in Folgendem wiedergeben, konnten wir uns jedoch von einer antagonistischen Wirkung beider Substanzen in Bezug auf die Glykosurie nicht überzeugen. Es möge bemerkt werden, dass unsere relativ kleinen Pilocarpindosen eine Lähmung autonomer Nerven nicht bewirkt haben können, da die dem Auge sichtbaren Pilocarpineffecte äusserst starke waren.

Versuch XVII.

Hund vom Gewicht 8 kg.

5. 4. 10 Uhr 30 Min. Vorm. Subcutane Injection von 0,004 g Adrenalin und 0,004 g Pilocarpin (= 0,5 mg Pilocapin pro Kilogramm Thier). Starker Speichelfluss.

12 Uhr 30 Min. Entnahme von 26,71 g Blut. Blutzuckergehalt: 0,165 pCt.

Harn:	12 Uhr 30 Min. Nachm.	5 ccm . .	Nylander schwach +
	7 Uhr Nachm. . .	120 ccm . .	4,32 g Zucker
6. 4.	10 Uhr Vorm. . .	280 ccm . .	1,90 g Zucker.

Versuch XVIII.

Schäferhund: Gewicht 18,8 kg.

8. 4. 12 Uhr Mittags. Subcutane Injection von 0,004 g Adrenalin und 0,004 g Pilocarpin (= 0,21 mg pro Kilogramm Thier).

Harn:	3 Uhr 40 Min. Nachm.	20 ccm . .	Spuren Zucker
	7 Uhr Nachm. . .	50 ccm . .	0,88 g Zucker
9. 4.	9 Uhr 30 Min. Vorm.	350 ccm . .	Kein Zucker.

Versuch XIX.

Schäferhund wie im vorigen Versuch; 18 kg.

15. 4. 1 Uhr Nachm. Subcutane Injection von 0,008 g Adrenalin und 0,008 g Pilocarpin (= 0,42 mg pro Kilogramm Thier).

Harn:	3 Uhr Nachm.	45 ccm	0 Zucker
	7 Uhr Nachm.	100 ccm	6,10 g Zucker
16. 4.	10 Uhr Vorm.	360 ccm	9,27 g Zucker.

Versuch XX.

Hund; Gewicht 9,2 kg.

9 Uhr Morgens: Subcutane Injection von 0,004 g Adrenalin und 0,004 g Pilocarpin. Starker Speichelfluss.

11 Uhr 50 Morgens: Entnahme von 38,64 g Blut. Blutzuckergehalt: 0,124 pCt.

Harn: In den nächsten Stunden sowie am folgenden Tage kein Zucker.

Wie aus den vorstehenden Tabellen hervorgeht, bewirkte die gleichzeitige Injection von Adrenalin und Pilocarpin bei 2 Thieren eher eine Steigerung der Glycosurie; nur der Hund des letzten Versuchs schied keinen Zucker aus. Aber bei diesem Thier zeigte sich die Wichtigkeit gleichzeitiger Bestimmung des Blutzuckers; denn diese ergab eine deutliche Vermehrung.

Bemerkenswerth scheint uns zu sein, dass die durch Adrenalin bedingte Hyperglycämie bei gleichzeitiger Injection von Pilocarpin schneller abklingt als gewöhnlich. Damit stehen wohl auch einige Eigenthümlich-



keiten der Zuckerausscheidungscurve bei Darreichung von Adrenalin und Pilocarpin in Beziehung. Während nach Adrenalininjectionen die Zuckerausscheidung zur Zeit der Hyperglycämie gering zu sein und erst nach 8—10 Stunden einzusetzen pflegte (vergl. Vers. XIV), zeigten die Thiere, welche zugleich Pilocarpin bekommen hatten, nach 8 Stunden oft schon das Maximum der Ausscheidung. Worauf diese Differenzen in der Elimination des Zuckers beruhen, möchten wir vorläufig nicht discutiren; möglicher Weise spielt hier eine renale Componente mit hinein.

Zum Schlusse resumiren wir die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung dahin:

Das Studium der Wirkungen des Adrenalins und Cholins gestattet uns, für den Zuckerstoffwechsel zu folgern, dass die Zuckerausschüttung in der Leber unter dem Einflusse des „sympathischen" Nervensystems steht, während antagonistische autonome Nerven weder der in Leber noch im Pankreas wirksam sind.

XXII.

Aus der II. med. Klinik der Universität Berlin.

Ueber die Ausscheidung intramusculär eingeführter Harnsäure bei einem Gichtiker.

Von

Dr. **Gyulo v. Benczúr** (Budapest).

Die Frage, ob der Mensch Harnsäure zu zerstören im Stande ist, konnte bis jetzt als im positiven Sinne entschieden gelten. — Wenn auch neuere Versuche von Wiechowski, die in der Hauptsache darauf fussen, dass der Mensch von subcutan eingeführter Harnsäure mehr ausscheidet als z. B. der Hund, dass ferner im Harn des Menschen so gut wie kein Allantoin als Abbauproduct der Harnsäure zu finden ist, und dass schliesslich die Niere und Leber des Menschen kein urikolytisches Ferment enthalten sollen, die Frage der Harnsäurezerstörung beim Menschen in negativem Sinne zu beantworten scheinen, so sind wir trotzdem bis auf Weiteres gezwungen, ein Harnsäurezersetzungsvermögen auch für den menschlichen Organismus anzunehmen, sofern wir nicht mit unseren ganzen Vorstellungen über den Umsatz der Purine zu Harnsäure bezw. Harnstoff beim Menschen zu ganz merkwürdigen Vorstellungen kommen sollen. — Z. B. müssten wir annehmen, dass ein Gesunder, wenn man ihm eine bestimmte Menge Purine verfüttert, diese event. bis zu 50 pCt. in seinem Organismus retinirt.

Für die Gicht haben nun speciell die Untersuchungen von Brugsch und Schittenhelm es bewiesen, dass wir es nicht schlechtweg mit einer Retention von Harnsäure zu thun haben. Die Beweisführung der Autoren, die zwingend erscheint, bleibt indessen eine indirecte, und darum erschien es interessant, die Frage, ob der Gichtiker Harnsäure etwa wie ein Schrumpfnierenkranker retinirt, in directer Weise zu beantworten.

Verfütterungsversuche von Harnsäure und Purinbasen, wie sie ja schon Brugsch und Schittenhelm bei Gichtikern angestellt haben, sind schwerer zu beurtheilen, weil einmal die Resorption der Harnsäure eine sehr schlechte ist, und weil andererseits selbst bei anscheinend guter Resorption (d. h. geschlossen aus dem negativen Nachweis des verfütterten Körpers in dem Kothe) die Möglichkeit einer gewissen bakteriellen Zersetzung im Darme nicht ganz ausgeschlossen erscheint.

Deshalb bleibt der einzige gangbare directe Weg zur Entscheidung



der Frage, retinirt der Gichtkranke Harnsäure oder nicht, der der subcutanen Einspritzung von Harnsäure in den Organismus. Diesen Weg habe ich bei einem Gichtkranken auf Veranlassung von Herrn Privatdocenten Dr. Th. Brugsch eingeschlagen.

Eine derartige Einspritzung ist jedoch mit grosser Unannehmlichkeit, ja vielleicht gewisser Gefahr für die Versuchsperson verbunden, und dies erklärt es auch, warum bisher derartige Versuche auch an normalen Personen nur in sehr beschränktem Maasse ausgeführt wurden. Die Zahl der in der Literatur angeführten Versuche beträgt 6, von diesen sind zwei von Burian und Schur[1]), zwei von Ibrahim und Soetbeer[2]), und zwei von Wiechowski[3]) angestellt worden. Da es sich in diesen Versuchen um gesunde Personen handelte, habe ich mir die Wiederholung an einer gesunden Controlperson ersparen können. Ich gebe nur die Werthe der Autoren wieder.

Burian und Schur geben an, dass bei ihrem ersten Versuche von subcutaner eingespritzter 1,0 g Ü, 49,85 pCt. und zwar am ersten Tage im Harn ausgeschieden wurde. Beim zweiten Versuche wurde von 1,32 g eingespritzter Ü 47,95 pCt. und zwar binnen 2 Tagen ausgeschieden. Beide Personen genossen gemischte Nahrung.

Ibrahim und Soetbeer beobachteten bei einer auf purinfreier Kost gehaltenen Person, dass von 0,86 g eingespritzter Harnsäure 75 pCt. und zwar am ersten Tag, bei der anderen Versuchsperson, welche gemischte Nahrung genoss, von den injicirten 1,26 g Harnsäure 98,8 pCt. binnen 2 Tagen ausgeschieden wurde.

Wiechowski fand bei der Versuchsperson, welche gemischte Nahrung ass, nach Injection von 0,99 Ü eine Ausscheidung dieser Harnsäure von 82,0 pCt. binnen 3 Tagen; bei dem zweiten Versuche (purinfreie Nahrung) nach Einführung von 0,44 Ü eine Ausscheidung von 61,3 pCt. in zwei Tagen.

Alle Autoren beobachteten bei ihren Versuchen ein ein bis mehrere Tage andauerndes Unwohlsein und starke locale Schmerzhatfigkeit der Injectionsstelle. Die Menge der nach subcutaner Einspritzung durch die Nieren eliminirten Harnsäure beträgt also in den Versuchen 50—99 pCt., bewegt sich also beim Gesunden in ziemlich weiten Grenzen. Es muss noch erwähnt werden, dass Ibrahim und Soetbeer bei ihrem zweiten Versuche auch noch am 3. bis incl. 5. Tage eine Mehrausscheidung der Harnsäure von 0,1173 g erhielten, sodass das Plus der ausgeschiedenen Harnsäure nach der Injection im Ganzen über 100 pCt. betrug, was die Autoren damit erklärten, dass die Harnsäureeinspritzung auf den Organismus als Gift einwirkt und eine erhöhte Harnsäurebildung und Ausscheidung verursacht. Dies wurde jedoch bei den anderen Fällen nie beobachtet, sodass aus dieser Einzelbeobachtung wohl keine weiteren Schlüsse gezogen werden können. Diesen Versuchen an Normalpersonen

1) Burian und Schur, Pflüger's Archiv. Bd. 87.

2) Ibrahim und Soetbeer, Zeitschr. für physiol. Chemie. Bd. 35. H. 1—7.

3) Wiechowski, Beiträge zur chem Phys. u. Path. Bd. 11 und Arch. f. exp. Path. Bd. 60. H. 3.



sei nun meine Beobachtung von subcutaner Injection von Harnsäure bei einem Gichtkranken gegenübergestellt. Obzwar sich die Beobachtung nur auf einen einzelnen Fall erstreckt, erscheint die Veröffentlichung des einwandfrei durchgeführten Versuches nothwendig, einmal wegen der Bedeutung eines derartigen Experimentes in wissenschaftlicher Beziehung für unsere Auffassung vom Wesen der Gicht, sodann, weil wegen der damit verbundenen grossen Unannehmlichkeiten für die Versuchspersonen solche Versuche nur vereinzelt angestellt werden können.

B. K., Arbeiter. 50 Jahre alt. Leidet seit 6 Jahren an sich zeitweise wiederholenden Schmerzattaquen in den Fuss- und Handgelenken, manchmal auch am Arme; die Schmerzen traten plötzlich und anfallsweise, meist Nachts auf. — Seit Weihnachten 1908 traten wiederum Gelenkschmerzen und Magenbeschwerden auf. — Die Fussgelenke schwollen an. — Nebenbei traten auch alkoholische Delirien auf. Am 12. 1. Aufnahme in die Klinik. — Rechtes Fussgelenk schmerzhaft, in der Bewegung beschränkt, desgleichen das linke Fussgelenk und der linke Ellenbogen. — Herz, Lunge normal. — Leber etwas vergrössert. — Harnmenge durchschnittlich 1000 ccm. Specifisches Gewicht 1015. — Kein Eiweiss. — In 100 ccm Blut lassen sich bei purinfreier Kost einige Milligramm Harnsäure nachweisen. Keine Temperaturen.

Diagnose: Delirium alc. (Stoffwechsel-) Gicht.

Nachdem der Kranke bereits einige Tage purinfreie Nahrung zu sich genommen hatte, wurde folgender Versuch angestellt:

Datum	Urinmenge	Harnsäure im Urin	Durchschnitt der Ü pro Tag	Plus der Ü nach Injection	
				in Gramm	in Procent
14.—15. 2.	2400	0,1188	0,2101	—	—
15.—16. 2.	2130	0,2608		—	—
16.—17. 2.	1850	0,2312		—	—
17.—18. 2.	1600	0,3200		—	—
18.—19. 2.	2000	0,1200		—	—
19. 2. intramusculäre Injection in die Glutaealgegend von 0,5 Ü, gelöst in 10 ccm Wasser + 2 g Piperazin.					
19.—20. 2.	2280	0,3534		0,1433	28,6
20.—21. 1.	880	0,4752		0,2651	53,0
21.—22. 2.	1005	0,1306	0,2021	—	—
22.—23. 2.	1445	0,2736		—	—
				0,4084	**81,6**

Nach der Injection trat 2—3 Tage beträchtliche Schmerzhaftigkeit und Röthung an der Injectionsstelle ein. Das Allgemeinbefinden des Kranken wahr sehr schlecht. Appetit völlig darniederliegend. Während der Patient vor dem Versuche fieberfrei war, stieg die (Achselhöhlen-) Temperatur nach der Einspritzung am 19. 2. auf 38,9, am 20. 2. auf 38,8° C. Am 21. 2. betrug das Maximum der Temperatur 37,1°. Danach Temperatur normal. — Am 29. 2. hatte der Kranke abermals einen nur einen Tag andauernden Gichtanfall, ohne beträchtliche Temperatursteigerung.

Das wir es mit einer echten Gicht in unserem Falle zu thun hatten, ergab sich mit Sicherheit aus den klinischen Symptomen, sodann durch

den Nachweis von Harnsäure im Blut bei purinfreier Ernährung, bezw. durch den niedrigen endogenen Harnsäurewerth, der im Uebrigen in der Zeit der Beobachtung (Vorperiode) etwas schwankte, was indessen, wie wir aus den Untersuchungen von Brugsch wissen, etwas Gewöhnliches beim Gichtkranken zur Zeit der Anfälle ist.

Was nun den exogenen Harnsäurewerth nach dem Versuche anbetrifft, erhielt ich in den ersten 2 Tagen nach der Einspritzung ein Plus von 0,4084 Harnsäure, es wurden also 81,6 pCt. der injicirten Menge durch den Urin eliminirt. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass dieses Harnsäureplus nicht einzig von der eingespritzten Harnsäure herrührt. Der Kranke hatte Fieber und Unwohlsein und sehr starke locale Reizung an der Injectionsstelle. Daher ist anzunehmen, dass ein gewisser Procentsatz dieser Ü von vermehrtem Umsatz weisser Blutkörperchen berührte. Jedenfalls wäre dies jedoch nur der bedeutend kleinste Theil. — Auch ist anzunehmen, dass bei den bis jetzt beobachteten Versuchen an Gesunden dieser Fehler ebenfalls mit in Betracht zu ziehen ist, da ja doch sämmtliche Autoren nach subcutaner Einführung von Harnsäure eine ziemlich starke Reaction bei ihren Versuchspersonen verzeichnen konnten [1]).

Es geht also aus diesen Versuchen hervor, dass die Ausscheidung der Harnsäure nach intramusculärer, beziehungsweise subcutaner Einführung dieser Substanz bei einem Gichtkranken genau in derselben Weise erfolgte, wie bei dem Gesunden, d. h. also der Gichtiker hat im Allgemeinen kein schlechteres renales Harnsäureausscheidungsvermögen als der Gesunde.

Herrn Privatdocenten Brugsch danke ich für die Anregung und Hilfe bei der Ausführung der Arbeit.

---

1) Es ist übrigens durchaus nicht von der Hand zu weisen, dass der Gichtiker gegen intramusculäre bezw. subcutane Zufuhr von Harnsäure stärker reagirt als der Gesunde, dass also eine gewisse Ueberempfindlichkeit des Gichtikers gegen Harnsäure besteht. Brugsch.



XXIII.

Aus der II. med. Klinik der Universität Berlin.

Zur Frage der Ausscheidung von flüchtigen Fettsäuren im Harne beim Menschen.

Von

Dr. **B. Molnár** (Budapest).

Die Menge der flüchtigen Fettsäuren im Harne wird durch Destillation und Titrirung des Destillates mit $^1/_{10}$ Normallauge bestimmt. Blumenthal destillirt mit Phosphorsäure, Rosenfeld mit Schwefelsäure. Nach Rosenfeld werden 250 ccm Harn mit 50 ccm verdünnter H_2SO_4 versetzt und davon 200 ccm abdestillirt. Der Rückstand im Destillationskolben wird mit 200 ccm H_2O auf sein ursprüngliches Volumen gebracht und dieses dann wieder abdestillirt.

Im Allgemeinen muss bei der Fettsäurendestillation darauf geachtet werden, dass erstens womöglich alle Fettsäuren ins Destillat übergehen, und zweitens, dass nicht HCl ins Destillat übergeht. Diesen Bedingungen kann mit der oben geschilderten Untersuchungseinrichtung kaum Genüge geleistet werden.

Wir glauben, dass — unter Verwendung von Phosphorsäure — durch Dampfstromdestillation die Abdestillirung von Fettsäuren aus dem Harne vollständiger gelingt.

Wir nahmen zur Destillation 250 ccm mit Phosphorsäure stark angesäuerten Urin. Wir müssen betonen, dass zur Untersuchung nur ganz frischer Harn verwendbar ist, da, wie Salkowski zeigte, die Fettsäuren im ammoniakalisch gewordenen Harn sehr stark vermehrt sind.

Der Wasserdampf wird durch Erhitzen von Wasser in einem grossen Kolben erzeugt, der Dampf dann durch eine mehrmals geschlingelte Metallröhre geführt, welche durch eine Flamme auch ständig erhitzt wird. Der überhitzte Dampf wird nun in den Destillationskolben geleitet. Von dem Destillationskolben führt eine Röhre durch einen Liebig'schen Kühlapparat in eine Flasche, in welcher das Destillat aufgefangen wird. Wenn der Dampf in den Destillationskolben hinüberzugehen beginnt, wird auch die zu abdestillirende Flüssigkeit erwärmt. Jetzt muss man nun darauf achten, dass die Flüssigkeitsmenge im Destillationskolben ständig auf der gleichen Höhe bleibt, d. h. es muss ein Gleichgewichtszustand aufrecht erhalten werden in dem Sinne, dass die abdestillirte Flüssigkeits-



menge ständig durch den einströmenden Wasserdampf ersetzt wird. Bei dieser Anordnung kann man also eine ganz energische Dampfstromdestillation vornehmen, ohne dass selbst Phosphorsäure ins Destillat übergehen kann.

Wir haben dann jedesmal so lange destillirt bis das Destillat nicht mehr sauer reagirt bezw. darüber hinaus so lange bis das Destillat die 1000 ccm-Marke der Vorlage erreicht hat. Das Destillat wurde dann mit $^n/_{10}$ Natronlauge titrirt.

Nach den bisherigen Untersuchungen schwankt die Menge der flüchtigen Fettsäuren beim gesunden Menschen zwischen 50 und 80 ccm $^n/_{10}$ Natronlauge. Wir erhielten weit höhere Werthe. Den Unterschied müssen wir auf die bisherige Methodik zurückführen, bei welcher nur ein Theil der Fettsäuren ins Destillat übergeht. Selbst unsere relativ grossen Werthe erscheinen als gering, wenn wir, wie wir später sehen werden, die Destillationswerthe auf β-Oxybuttersäure berechnen, und diese mit den festgestellten β-Oxybuttersäurewerthen vergleichen.

Wir wollen nun unsere Untersuchungsergebnisse mittheilen, die wir bei solchen Individuen bekamen, die im Allgemeinen als gesund angesehen waren, bezw. die an für unsere Untersuchungen indifferenten Krankheiten, z. B. chronischem Gelenkrheumatismus, litten.

Anfangsbuchstaben der Namen der Patienten und Datum	Urinmenge in 24 Stunden	Fettsäuren in 100 ccm Urin, in $^n/_{10}$ NaOH ausgedrückt	Gesammtmenge der Fettsäuren in 24 Stunden, in $^n/_{10}$ NaOH ausgedrückt
F. E. 7. 1.	2220	11,2	248,64
H. K. 8. 1.	1750	5,40	92,5
E. D. 13. 1.	1930	5,20	100,84
E. G. 14. 1.	2790	6,40	178,56
A. R. 25. 1.	2300	6,60	151,60
F. Sch. 9. 1.	3740	5,28	197,45
F. Sch. 27. 1.	2700	8,40	226,80
F. Sch. 28. 1.	2830	11,20	316,96
F. Sch. 1. 2.	2750	7,80	214,50
F. Sch. 2. 2.	1510	10,40	157,04
F. Sch. 3. 2.	1480	6,20	91,76
F. Sch. 6. 2.	1770	12,00	212,40

Wie wir aus diesen Zahlen ersehen, sind die Werthe der flüchtigen Fettsäuren, die wir bei gesunden Menschen erhalten haben, um vieles grösser, als die bisher bekannten Werthe. Da wir mit allen Cautelen gearbeitet haben, so können wir als Ursache des Unterschiedes nur unsere ausgiebigere Methodik annehmen.

Die Untersuchungspersonen bekamen alle eine normale gemischte Charité-Kost.

Es ist auffallend, wie grosse Schwankungen die Gesammtmenge der flüchtigen Fettsäuren im 24stündigen Harn aufweist. So haben wir bei ein und derselben Person 7 Bestimmungen bei derselben normalen Kost ausgeführt und sehen, dass die Gesammtmenge der Fettsäuren eine erhebliche Schwankung zeigt, die sich zwischen den weiten Grenzen von

91,76 und 316,96 bewegt. Die Procentwerthe weisen eine viel geringere Schwankung auf und wir haben den bestimmten Eindruck bekommen, dass die Gesammtmenge der Fettsäuren mit der Urinmenge im Grossen und Ganzen parallel einhergeht. Wenn man also über die flüchtige Fettsäurenausscheidung im Harn ein möglichst klares Bild haben will, so empfiehlt es sich, nicht nur die Gesammtmenge der Fettsäuren anzugeben, sondern ausserdem noch den procentualen Fettsäurenwerth des Harnes.

Was den Einfluss der Ernährung auf die Ausscheidung der flüchtigen Fettsäuren betrifft, so giebt Blumenthal an, dass er im Harn von hungernden Menschen flüchtige Fettsäuren nur in minimalen Spuren aufgefunden habe; als Ursache dafür führt er an, dass der hungernde Organismus bestrebt ist, die entstandenen flüchtigen Fettsäuren als Nährmaterial zu verwerthen. Und er betont, dass wenn hungernde oder schlecht ernährte Personen normale Werthe von flüchtigen Fettsäuren ausscheiden, es unter diesen Umständen als pathologisch anzusehen ist.

Wir hatten Gelegenheit, bei der Hungerkünstlerin Mrotek an drei verschiedenen Tagen ihrer Hungerperiode die ausgeschiedenen flüchtigen Fettsäuren im Harne bestimmen zu können. Wir theilen nun hier die Resultate mit.

Hungertag	Urinmenge	Fettsäuren in 100 ccm Urin, in $^{n}/_{10}$ NaOH ausgedrückt	Gesammtmenge der Fettsäuren in 24 Std., in $^{n}/_{10}$ NaOH ausgedrückt	Gesammtmenge der β-Oxybuttersäure im 24stündigen Urin	Gesammtmenge der durch Titration festgestellten Fettsäuren, auf β-Oxybuttersäure berechnet
5. Tag	892	9,0	75,78	6,58 g	0,78 g
7. Tag	475	20,0	85,0	5,60 g	0,884 g
17. Tag	640	18,0	115,20	4,71 g	1,119 g

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, haben wir beim Menschen im extremen Hunger sehr hohe procentuale Werthe der flüchtigen Fettsäuren im Harne gefunden. Es kann also die bisherige Annahme nicht zu Recht bestehen, dass der hungernde Organismus flüchtige Fettsäuren nur in minimalen Spuren ausscheide. Wie aus unseren Untersuchungen an normalen und kranken Menschen hervorgeht, ist der procentuale Fettsäurengehalt des Urins relativ ziemlich constant, denn er weist jedenfalls nur geringere Schwankungen auf, die grossen Schwankungen in der Gesammtmenge der flüchtigen Fettsäuren in 24stündigem Urin gehen mit den Schwankungen der Harnmengen im Grossen und Ganzen parallel. Im extremen Hunger ist die Urinmenge herabgesetzt und dementsprechend sind die Werthe für die Gesammtmenge der flüchtigen Fettsäuren im 24stündigen Harn auch nicht so hoch, wie wir es nach den sehr hohen procentualen Werthen erwarten könnten. Dass im extremen Hunger eine relativ so hohe Ausscheidung der flüchtigen Fettsäuren stattfindet, beruht sicherlich auf der vermehrten Ausscheidung von β-Oxybuttersäure und Acetessigsäure. Brugsch hat nach Untersuchungen an dem Hunger-

künstler Succi festgestellt, dass im extremen Hunger relativ sehr grosse Mengen β-Oxybuttersäure und Acetessigsäure ausgeschieden werden. Er gelangte daher zu dem Schlusse, dass an allen Hungertagen eine starke Acidosis vorhanden ist. Er konnte auch feststellen, dass die Quelle der Hungeracidosis der Zerfall des Körperfettes ist. Bei der Hungerkünstlerin Mrotek, an welcher wir unsere Bestimmungen gemacht haben, haben die Herren Reicher und Stein unter Anderem auch die β-Oxybuttersäure werthe bestimmt. Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, war die Ausscheidung der β-Oxybuttersäure auch relativ gross. Wir haben nun die durch Titration festgestellten Werthe der flüchtigen Fettsäuren auf β-Oxybuttersäure berechnet. (Die β-Oxybuttersäure ist durch Destillation mit Wasserdampf flüchtig, wobei sie sich in α-Crotonsäure und Wasser umsetzt) und aus dem Unterschiede ist ersichtlich, dass selbst bei der relativ besten Methode noch immer nicht die Gesammtmenge der Fettsäuren ins Destillat hinübergeht.

Die flüchtigen Fettsäuren können ebenso gut aus dem Eiweiss, wie aus den Kohlehydraten oder Fetten abstammen. Nach den Untersuchungen von Blumenthal und Carl Lewin zieht eine reichlichere Eiweissnahung eine vermehrte Ausscheidung der flüchtigen Fettsäuren nach sich. Wir haben diesbezügliche Untersuchungen an einer Patientin J. Sch. angestellt, die an Kyphoskoliose leidet und daher für diese Untersuchungen als normal betrachtet werden kann.

Datum	Kost	Urinmenge	Fettsäuren in 100 ccm Urin, in $^{n}/_{10}$ NaOH ausgedrückt	Gesammtmenge der Fettsäuren in 24 Stunden, in $^{n}/_{10}$ NaOH ausgedrückt
1. 2.	Normale Kost	2750	7,8	214,5
2. 2.	desgl.	1510	10,4	157,04
3. 2.	desgl.	1480	6,2	91,76
4. 2.	Vorwiegend Fleisch	1020	11,2	114,24
5. 2.	desgl.	1260	11,40	141,24
6. 2.	Normale Kost	1770	12,0	212,40

Wie aus den Zahlen ersichtlich ist, ist zwar nach vorwiegend reichlicher Fleischernährung der procentuelle Gehalt etwas gestiegen, aber wir fanden bei dieser Versuchsperson vereinzelt auch bei normaler Kost ebenso hohe Werthe. Die Zulage von Fetten zur Nahrung erhöht nicht merklich die Menge der ausgeschiedenen flüchtigen Fettsäuren. Strauss und Philippsohn fanden selbst nach Verabreichung von 20 g buttersaurem Natron keine auffallende Vermehrung. Wir haben unserer Versuchsperson ausser der normalen Charitékost noch täglich 100 g Butter verabfolgt. Die Untersuchung ergab folgende Resultate (s. nachstehende Tabelle).

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, trat nach Butterdarreichung keine merkliche Steigerung auf.

Wie aus den übrigen so auch aus dieser Versuchsreihe ist zu ersehen, dass im Grossen und Ganzen die Gesammtmenge der Fettsäuren mit der Urinmenge parallel einherzugehen pflegt. Die Art der Er-



Datum	Kost	Urinmenge	Fettsäuren in 100 ccm Urin, in $^{n}/_{10}$ NaOH ausgedrückt	Gesammtmenge der Fettsäuren in 24 Stunden, in $^{n}/_{10}$ NaOH ausgedrückt
27. 1.	Normal	2700	8,4	226,8
28. 1.	desgl.	2830	11,2	316,96
29. 1.	Normal + 100 g Butter	1250	10,8	135,0
30. 1.	desgl.	2450	10,0	245,0
1. 2.	Normal	2750	7,8	214,0
2. 2.	desgl.	1510	10,4	157,04
3. 2.	desgl.	1480	6,2	91,76

nährung beeinflusst anscheinend wenig die Menge der ausgeschiedenen flüchtigen Fettsäuren, das eine steht aber fest, dass beim extremen Hunger eine relativ grosse Ausscheidung der flüchtigen Fettsäuren stattfindet.

Was die pathologischen Verhältnisse betrifft, fanden Jaksch und Rokitansky, dass die Ausscheidung mit der Fieberhöhe parallel geht. Nach den Untersuchungen von Blumenthal und Rosenfeld ist sie im Gegentheil bei Fieber vermindert. Nach denselben Autoren findet eine Vermehrung der flüchtigen Fettsäuren besonders bei einhergehenden Eiter- oder Fäulnissprocessen statt, also bei abscedirender Angina, putridem Empyem, Gangrän, bei Darm- und Magenblutungen, bei Resorption von pneumonischen Processen, bei Stauungszuständen des Magens etc.

Wir haben bei einzelnen anderen Krankheiten Bestimmungen ausgeführt, die zu folgendem Resultat führten:

Anfangsbuchstaben der Namen der Patienten und Datum		Diagnose	Urinmenge	Fettsäuren in 100 ccm Urin, in $^{n}/_{10}$ NaOH ausgedrückt	Gesammtmenge der Fettsäuren in 24 Stunden, in $^{n}/_{10}$ NaOH ausgedrückt
F. T.	17. 1.	Pyelitis.	1850	4,8	88,8
A. H.	23. 1.	Vitium cordis incompensirt.	480	4,4	21,12
F. A.	25. 2.	Vit. cord. leicht incompensirt.	1320	5,80	76,36
	26. 2.		1610	11,60	186,76
K.	8. 2.	Leukämie.	1290	13,60	175,44
	9. 2.		1480	8,8	130,24
	10. 2.		1540	11,2	172,48
M.	27. 2.	Achylia gastrica.	2100	11,2	235,20
	28. 2.		1960	9,6	188,16
	3. 3.[1]		865	9,0	77,85
K.	1. 3.	Gicht.	1890	7,6	143,64
	2. 3.		2260	7,6	171,76

1) Pettenkofer-Versuch.

Aus der Tabelle ist es ersichtlich, dass weder bei Pyelitis noch bei der Leukämie, Achylia gastrica und Gicht eine Vermehrung festzustellen ist. Wir können grosse Schwankungen in den Werthen der Gesammtmenge der ausgeschiedenen Fettsäuren beobachten, im Grossen und



Ganzen indessen mit der Urinmenge parallel gehend. Bei den incompensirten Vitien, bei welchen die Urinausscheidung herabgesetzt ist, ist auch die Ausscheidung der flüchtigen Fettsäuren vermindert. Sobald die Menge des Urins steigt, ist auch die Menge der ausgeschiedenen flüchtigen Fettsäuren vermehrt. Bei der Beurtheilung der Fettsäurenausscheidung darf man daher die Qualität der Herz- und Nierenthätigkeit nicht ausser Acht lassen. Bei Polyurie ist die Menge der ausgeschiedenen Fettsäuren hoch, hingegen bei Oligurie niedrig. Hiermit wollen wir selbstverständlich nicht sagen, dass bei gewissen pathologischen Processen (Fäulnissvorgängen etc.) keine Vermehrung stattfinden kann, wir wollen nur hervorheben, dass in allererster Beziehung die Qualität der Herz- und Nierenthätigkeit in Betracht gezogen werden muss.

Bei unseren Versuchen haben wir ausgesprochen hohe procentuelle Werthe nur beim extremen Hunger gefunden.

Zum Schluss ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Priv.-Doc. Th. Brugsch für die Anregung und Hülfe meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

Blumenthal, F., Charité-Annalen. 1901.
Rosenfeld, F., Deutsche med. Wochenschr. 1903.
v. Leyden, E. und Blumenthal, F., Berliner klin. Wochenschr. 1905.
Blumenthal, F., Berliner klin. Wochenschr. 1905.
Rokitansky, Wiener med. Jahrb. 1887.
Lewy, Magnus, Festschrift f. Salkowski. 1904.
Strauss, H. und Philippsohn, Zeitschr. f. klin. Med. 1900.
Brugsch, Th., Zeitschr. f. exp. Path. und Therapie. Bd. I, 1905.



XXIV.

Aus der II. med. Klinik der Königl. Charité zu Berlin.

Neue Proben zum Nachweis von Eiweiss im Harn.

Von

Dr. **Y. Oguro** (Japan).

Trotzdem eine stattliche Anzahl — es gibt ihrer über 20 — Eiweissproben des Harns in der Literatur sich vorfinden, kennen wir bisher noch keine sogenannte ideale Probe, weil mit dem Vortheile einer Eiweissprobe fast immer auch der eine oder andere Nachtheil verknüpft ist. So steht z. B. bei mancher einfachen Probe der Empfindlichkeitsgrad zurück, anderseits ist bei einer empfindlichen Probe die Ausführung der Probe oder die Herstellung des Reagens umständlich, das Reagens zu theuer oder bei dieser oder jener ist die Reaction mitunter nicht eindeutig.

Daher erscheint es mir gar nicht überflüssig zu sein, den bisher bekannten klinischen Eiweissproben noch einige andere Proben hinzuzufügen, die practisch sicher und einfach ausführbar sind. Damit soll nicht behauptet werden, dass diese Proben in obigem Sinne ideal sind; aber ich glaube, dass sie mindestens von verschiedenen Nachtheilen frei und sehr leicht verwendbar sind.

Es handelt sich um zwei Methoden des Eiweissnachweises, welche ich gesondert auseinandersetzen werde.

Probe I.

Die Probe mit Jodtinctur und Natriumbisulfat.

Der zu untersuchende Urin muss, wie bei anderen Proben, ganz klar sein.

1. Man bringt in ein Reagensglas ein beliebiges Quantum, z. B. 5—6 ccm Urin, säuert mit einigen Tropfen verdünnter Essigsäure stark an.

2. Dem Urin wird pharmakologische Jodtinctur (1 Theil Jod, 10 Theile Alkohol) und zwar circa $^1/_5$ Volumen des Urins zugesetzt und gut durchgeschüttelt. Durch Zusatz von Jodtinctur zeigt die Flüssigkeit immer ein schmutziges tiefbräunliches flockiges Aussehen.

3. Von einer gesättigten wässerigen Lösung von Natriumbisulfat wird jetzt tropfenweise zugesetzt und gut geschüttelt, bis die bräunliche Flüssigkeit vollständig sich entfärbt.

Wenn der Urin Eiweiss enthält, so zeigt sich nach der Entfärbung durch Natriumbisulfat sofort eine dauernde einfache oder milchige weiss-



liche Trübung oder Flocken bezw. weissliche Niederschläge, je nach dem Eiweissgehalt. Wenn kein Eiweiss enthalten ist, so bleibt die Probe nach der Behandlung mit Natriumbisulfat immer ganz klar und zeigt nur die eigentliche Urinfarbe Ist der Eiweissgehalt ganz gering oder nur in Spuren vorhanden, so tritt die Reaction manchmal erst nach ein paar Minuten deutlicher ein.

Probe II.

Die Probe mit entfärbter Jodtinctur.

Man entfärbt zuerst die Jodtinctur mit gesättigter wässeriger Lösung von Natriumbisulfat und filtrirt. Das Filtrat ist eine ganz klare, etwas gelbliche Flüssigkeit, deren man sich als haltbares Reagens zum Nachweis des Eiweisses im Urin bedienen kann. Dieses Reagens scheidet nach dem Stehenlassen an dem Boden der Flüssigkeit längliche, etwas gelbliche schmale Tafeln von Krystallen aus; die darüber stehende Flüssigkeit bleibt indessen stets klar. Die Ausscheidung der Krystalle ist für die Probe ganz irrelevant.

Der Urin muss zur Untersuchung mit dem Reagens ganz klar sein.

Ausführung: 1. Man bringt den Urin in ein Reagensglas, wie in Probe I, und säuert ihn stark an durch Zusatz von Essigsäure.

2. Dann setzt man von dem Reagens circa $^1/_3$ Volumen des Urins hinzu und schüttelt tüchtig durch.

Wenn Eiweiss im Urin vorhanden ist, so kommt bald nach dem Zusatz und nach der Schüttelung der Flüssigkeit eine Trübung oder weisse Flocken oder ein deutlicherer Niederschlag zum Vorschein; falls die Eiweissmenge sehr gering ist, tritt die Erscheinung erst nach wenigen Minuten deutlicher vor. Wenn aber der Urin vom Eiweiss ganz frei ist, so tritt nach dem Zusatz des Reagens eine Trübung oder Niederschlagsbildung gar nicht ein; der Urin bleibt stets ganz klar.

Normaler Urin zeigt nach meiner Methode nie eine Trübung etc.

Zur Controle habe ich stets die Heller-Spiegler'sche Probe, ferner die Koch- und Ferrocyanwasserstoffprobe und schliesslich die Sulfosalicylsäure benutzt. Dabei fand ich, dass meine beiden Proben immer mit anderen Proben ganz congruent ausfielen. Ferner habe ich bei meinen zweijährigen Erfahrungen mit der Methode niemals den Fall angetroffen, dass verschiedene Salze, Alkaloide oder andere nicht eiweissartige Substanzen Eiweiss vortäuschten.

Daher nehme ich an, dass eine Trübung oder ein Niederschlag mit meinen Proben ausschliesslich nur durch Eiweiss hervorgerufen ist, d. h. meine Proben nur ein Reagens auf Eiweiss und daher eindeutig sind.

Was nun den Grad der Empfindlichkeit dieser Proben betrifft, so kann ich noch mit 120facher Verdünnung eines 1prom. eiweisshaltigen Urins eine deutliche Trübung erzeugen, mithin giebt also $^1/_{120\,000}$ Eiweissgehalt noch eine positive Probe.

(Die wässerige Lösung von Natriumbisulfat für die Entfärbung bei Probe I und Probe II muss nach der Auflösung filtrirt werden, um eine etwaige Trübung zu entfernen.)

Von Lecorché und Talamon ist der Grad der Empfindlichkeit verschiedener Eiweissproben in folgender Weise aufgestellt:

1. Spiegler'sche Probe (Eiweissempfindlichkeit 1 : 250000).
2. Trichloressigsäure,
   Sulfosalicylsäure (Eiweissempfindlichkeit 1 : 130000),
   Phenolprobe (von Millard),
   Molybdänsäure,
   Jodquecksilber-Kalium-Probe von Tanret.
3. Kochprobe,
   Probe mit Ferrocyanwasserstoffsäure.
4. Probe mit Salzsäure und Kochsalz von Roberts,
   „ „ Rhodankalium und Essigsäure,
   „ „ Metaphosphorsäure,
   „ „ Picrinsäure.
5. Probe mit Sublimat und Essigsäure,
   „ von Yolles,
   „ „ Rosenbach (Chromsäure).

Meine Proben stehen daher in Bezug auf Empfindlichkeit in der zweiten Reihe.

Bezüglich der chemischen Vorgänge bei meinen Proben ist es mir sehr wahrscheinlich, dass eine Jodirung des Eiweisses im Harn stattfindet. In dem Reagens scheint J als NaJ vorhanden zu sein, nach dem Zusatz in angesäuertem Urin spaltet sich NaJ, das befreite J bindet sich mit Eiweiss und giebt die angegebene Reaction.

Jedenfalls haben meine Methoden ohne Nachtheile folgende Vortheile:

1. Ausführung der Probe und Herstellung des Reagens sind ganz einfach.
2. Die benutzten Reagentien sind billig.
3. Die Reactionen sind sehr empfindlich.
4. Die Reactionen treten nur bei Gegenwart von Eiweiss ein.

Ueber meine Methoden habe ich schon vor zwei Jahren in den „Mittheilungen der medicinischen Gesellschaft zu Tokyo“ (Bd. XX, H. 21) eine vorläufige Mittheilung gemacht.

Zum Schluss möchte ich Gelegenheit nehmen, Herrn Privatdocent Dr. Brugsch für seine freundliche Prüfung der Proben meinen Dank auszusprechen.



XXV.

Aus der II. med. Universitätsklinik zu Berlin.

Beiträge zur Frage der Urobilinausscheidung.

Von

Dr. **Tsuchiya** (Tokio).

(Mit 2 Abbildungen im Text.)

(Mitgetheilt von Priv.-Doc. Dr. **Th. Brugsch**.)

Es darf heute als feststehend angesehen werden, dass das Urobilin des Harns nicht als solches ausgeschieden wird, sondern in seiner Vorstufe als Urobilinogen, und dass die Urobilinbildung durch Oxydation aus dem Uribilinogen entsteht unter dem Einflusse des Lichtes[1]).

Wir wissen weiter, dass das Urobilin zwar nicht mit dem Hydrobilirubin identisch ist, wohl aber mit dem Stercurobilin, jenem Farbstoff, der unter dem Einflusse reducirender Bakterien im Darme aus der Galle entsteht[2]).

Die Ansicht Fr. Müller's, dass das Urobilin des Harns rein enterogen ist und nicht auf anderem Wege entstehen könne, ist indessen nicht allgemein anerkannt und noch in der jüngsten Zeit durch Fischler[3]) zu widerlegen gesucht.

Fischler vergiftete Hunde, denen eine complette Gallenfistel angelegt war, durch Phosphor und Amyl- bezw. Aethylalkohol. Da die Hunde ihre Galle nicht auflecken konnten und wegen Unterbindung des Ductus choledochus keine Galle in den Darm gelangen konnte, so muss die Urobilinurie, die in diesen Fällen zu beobachten war, gegen die ausschliessliche Entstehung des Urobilins im Darme sprechen. Diese parenterale Entstehung des Urobilins, die durch die Versuche Fischler's stark gestützt zu werden scheint, erfährt nun durch Hildebrandt[4]), der das Material sorgfältig zu sichten versucht hat, eine Widerlegung: er erkennt als alleinige Quelle der Urobilinurie die Entstehung des Urobilins im

1) Revue de médecine. Bd. 17. 1897.

2) Hopkins und Garrod, Journ. of Physiol. Bd. 22 ferner Fr. Müller, Schles. Gesellsch. f. vaterl. Cultur. 1892, Gerhardt, D., Ueber Hydrobilirubin und seine Beziehungen zum Icterus. Inaug.-Dissert. Berlin. 1889.

3) Fischler, Das Urobilin und seine klinische Bedeutung. Heidelberg. 1906.

4) Studien über Urobilinurie und Icterus. Ein Beitrag zur normalen und pathologischen Physiologie der Leber. Zeitschr. f. klin. Med. 1906. Bd. 59. S. 351.



Darmcanale an. Es soll auf das Für und Wider, das in den einschlägigen Arbeiten discutirt wird, nicht eingegangen werden, sondern es soll im Folgenden der Versuch gemacht werden, auf Grund eigener Experimente die Frage: ist das Harn-Urobilin allein enterogen, oder giebt es auch eine parenterale Entstehung desselben? der Lösung näher zu bringen.

Dazu bedienten wir uns auf Veranlassung von Brugsch des Gallenfistelhundes, dessen Ductus choledochus durch doppelte Unterbindung von jeder Communication mit dem Darm abgeschnitten war. Harn und Koth, sowie Galle wurden getrennt aufgefangen, was dadurch ermöglicht wurde, dass der Hund in ein Gestell gebracht wurde, in dem er sich so gut wie garnicht zu rühren vermochte und wo er durch ein um seinen Hals gelegtes Brett am Auflecken der Galle verhindert wurde.

Von Wichtigkeit für unsere Versuche war die Frage der Methodik. Eine exacte quantitative Bestimmung des Urobilins ist nur durch ein Spektralphotometer zu bewerkstelligen; als solches benutzten wir das König-Martens'sche. Schwierigkeit boten uns die Urobilinbestimmungen indessen nur insofern, als man darüber im Zweifel sein kann, ob es sich mehr empfiehlt, das Urobilinogen des frisch gelassenen, in dunklen Flaschen aufzubewahrenden Harns zu bestimmen, oder das Oxydationsproduct, das Urobilin. Wir entschlossen uns zur Bestimmung des Letzteren, einmal, da wir die Seillet'sche Bestimmung des Urobilinogens nicht für quantitativ halten, andererseits aber weil durch längeres Stehen des Harns am Licht (etwa 24 Stunden) so gut wie das gesammte Urobilinogen zu Urobilin verwandelt wird.

Methodik.

Beschreibung des König'schen Spektralphotometers nach Dr. Martens[1]).

Zur Zerlegung des weissen Lichtes in die Spektralfarben dient ein Spektroskop mit zwei Spalten, dem Collimatorspalt S_1 und dem Ocularspalt S_2, den Objectiven O_1 und dem O_2 und dem Flintprisma P. Die vom Spalte S_1 ausgehenden Strahlen werden von der Objectivlinse O_1 parallel gemacht, durch das Flintprisma nach Maassgabe der Wellenlänge abgelenkt und durch die Objectivlinse O_2 zu einem Spaltbilde am Orte des Ocularspaltes S_2 vereinigt.

Der durch S_2 blickende Beobachter sieht die ganze Fläche der Objective gleichmässig und einfarbig beleuchtet. Die beiden Prismen P_1 und P_2 aus Crownglas haben die wichtige Aufgabe, die zweimalige Reflexion von Strahlen an den optischen Flächen unschädlich zu machen.

Der Ocularspalt schneidet aus dem reellen, in der Brennebene des Objectiv O_2 entstehenden Spektrum einen verticalen Streifen heraus, sodass nur Licht eines kleinen Intervalls von Wellenlängen hindurchgelassen

1) Martens und Grünbaum, Ueber eine Neuconstruction des König'schen Spektralphotometers. Annalen der Physik. Vierte Folge. Bd. 12. 1903. — Die Anschaffung des Spektralphotometers wurde uns durch die Unterstützung der Gräfin-Bose-Stiftung ermöglicht. Brugsch.



wird und ins Auge gelangen kann. Dies Intervall kann beliebig begrenzt werden durch Verengern oder Erweitern des Ocularspaltes und jede beliebige Lage im Spektrum durch Drehen des Beobachtungsrohres mittelst der Mikrometerschraube erhalten werden.

Fig. 2 stellt einen horizontalen Schnitt durch das Photometer dar; man muss sich natürlich die Ebene der Zeichnung in Wirklichkeit im Dispersionsprisma P umgebogen vorstellen.

Der Eintrittsspalt S_1 ist durch Blenden in zwei Spalten a und b getheilt, in welche die miteinander zu vergleichenden Lichtbündel I und II eintreten.

Fig. 1.

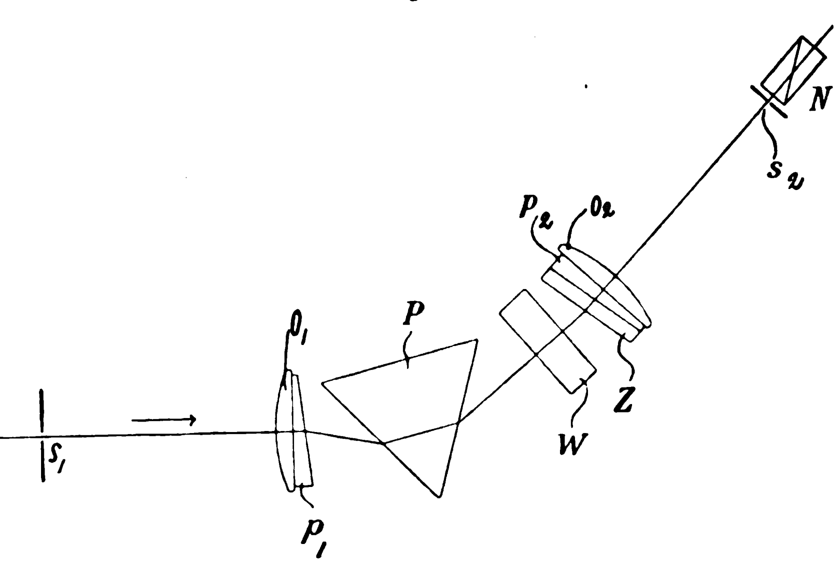


Fig. 2.

Die durch Wollastonprisma W und das Zwillingsprisma Z entstehenden Spaltbilderreihen lenken nach unten und nach oben ab, sodass nur das Licht der centralen Bilder vom Ocularspalt durchgelassen wird.

Mithin sieht ein am Ocularspalt befindliches Auge das Feld 1 mit vertical schwingendem Lichte von einem Spalte beleuchtet; das Feld 2 mit horizontal schwingendem Lichte vom anderen Spalte. Die beiden Hälften des Zwillingsprismas (1 und 2) bilden die photometrischen Vergleichsfelder des Apparates und stossen in einer scharfen Trennungslinie zusammen, welche bei der Einstellung auf gleiche Helligkeit verschwindet, weil das Zwillingsprisma aus einem Stück geschliffen wird.

Da das von den Vergleichsfeldern ins Auge kommende Licht in zwei zu einander senkrechten Richtungen polarisirt ist, kann man leicht eine Vorrichtung zur messbaren Aenderung der Lichtintensitäten construiren. Darauf beruht die Messvorrichtung des Photometers, ein zwischen Ocularspalt und Auge drehbares Nicol N; die zur Herstellung gleicher Helligkeit der Vergleichsfelder erforderliche Drehung desselben wird mittelst des Zeigers an dem Theilkreise abgelesen.

Vor dem Ocularspalte ist die Beleuchtungsvorrichtung befestigt, welche 2 parallel strahlende Lichtbündel einer Glühlampe genau auf die 2 Collimatorspalten einfallen lassen.

Als Absorptionsgefäss dient ein U-förmiger Trog mit einer angekitteten Glasplatte und eingelegtem Schulze'schen Glaskörper. Bei dem Trog beträgt die freie Oeffnung 11 mm, die Dicke des Glaskörpers 10 mm, die wirksame Schichtdicke also 1 mm.

Der Orientirung des Spektrums liegt die Wellenlänge der einzelnen Lichtarten zu Grunde. Hierzu wird ein Ocular ohne Fadenkreuz beigegeben. Man entfernt zu dem Zwecke das Ocularnikol und setzt an Stelle desselben das beigegebene Ocular auf. Jetzt beleuchtet man den Collimatorspalt nacheinander mit Natrium-, Lithium-, Tallium- und Heliumlicht. Das Fernrohr wird nun so gedreht, dass nacheinander die einzelnen Linien genau durch die Mitte des Ocularspaltes gehen und man notirt bei jeder Stellung den abgelesenen Grad der Mikrometerschraube. Darauf trägt man auf einem Coordinatenpapier als Abscissen die abgelesenen Grade, als Ordinaten die zugehörigen Wellenlängen auf und verbindet die einzelnen Punkte durch eine Curve. Mittelst der Curve kann man dann ablesen, welche Stellung man dem Nonius auf der Mikrometerschraube geben muss, damit die mittlere durchgelassene Wellenlänge einen beliebigen Werth hat. Während der Beobachtungen muss man wiederholt mittelst Natriumlicht controliren, ob die Curve für den benutzten Apparat noch richtig ist.

Bei allen Bestimmungen giebt man zunächst dem Nonius auf der Mikrometerschraube diejenige Stellung, bei welcher nach der oben erwähnten Curve eine bestimmte gewünschte Wellenlänge durch den Ocularspalt gelassen wird. Der drehbare Theilkreis des Photometers ist so justirt, dass der Index ungefähr auf Null steht, wenn das rechts sichtbare Vergleichsfeld vollkommen ausgelöscht ist. Aus dieser Nullstellung muss man das Ocularnikol um den Winkel herausdrehen, um gleiche Helligkeit der Vergleichsfelder hervorzurufen. Zuerst wird in jedem Quadranten dreimal auf gleiche Helligkeit der Felder eingestellt und jedes Mal die Stellung des Ocularnikols abgelesen, während die Collimatorspalte unbedeckt ist. Die zweite Beobachtungsreihe wird gemacht, während das mit einer zur Untersuchung angewandten Flüssigkeit gefüllte Absorptionsgefäss sich vor den Spalten befindet.

Von zwei gefundenen Winkeln kann man leicht den Extinctionscoefficienten mittelst der Formel $\varepsilon = 2\ (\log \operatorname{tg} \alpha' - \log \operatorname{tg} \alpha)$ berechnen.

Ist c die Concentration der Lösung einer stark absorbirenden Substanz, d. h. die Anzahl der in 1 ccm des Lösungsmittels gelösten Gramme der Substanz, ε der Extinctionscoefficient, so ist nach Vierordt das



Absorptionsverhältniss der Substanz $A = \frac{c}{\varepsilon}$ eine Constante. Hat man A für eine Concentration bestimmt, so findet man durch Bestimmung von ε nach der oben geschriebenen Formel jede andere Concentration $c = A.\varepsilon$.

Um den Urobilingehalt des Urins zu bestimmen, muss man die Absorptionsverhältnisse von einer bekannten Concentration des rein dargestellten Urobilins bestimmen. Dazu wurden 2 Lösungen gebraucht, 1. eine saure ätherisch-alkoholische Lösung und 2. eine alkoholisch-wässerige Lösung.

Ich will hier die von mir gefundenen Extinctionscoefficienten und Absorptionsverhältnisse des Urobilins in den verschiedenen Wellenlängen angeben.

Tabelle I. Alkalische wässerige Urobilinlösung, deren C = 0,483 mg.

Grad der Mikrometer-schraube	Wellenlänge ($\mu\mu$)	Extinctions-coefficienten der Lösung	Absorptions-verhältnisse der Lösung
23,00	461,5	0,533886	0,90468
23,50	466,5	0,532956	0,90626
24,00	471,5	0,497380	0,97109
24,50	477,5	0,485044	0,99579
25,00	482,5	0,472372	1,02250
25,50	489,0	0,432018	1,1180
26,00	495,5	0,411000	1,1752
26,50	502,0	0,404658	1,1936
27,00	509,5	0,369702	1,3064
27,50	516,5	0,336098	1,4371
28,00	525,0	0,321220	1,5036
28,50	534,0	0,314536	1,5356
29,00	543,0	0,291502	1,6569
29,50	552,5	0,249814	1,9335
30,00	563,0	0,227450	2,1235
30,50	574,5	0,207202	2,3311

Tabelle II. Saure ätherisch-alkoholische Urobilinlösung, deren C = 0,1125 mg.

Grad der Mikrometer-schraube	Wellenlänge ($\mu\mu$)	Extinctions-coefficienten der Lösung	Absorptions-verhältnisse der Lösung
23,00	461,5	0,131668	0,85441
23,50	466,5	0,140776	0,79912
24,00	471,5	0,162014	0,69439
24,50	477,5	0,191324	0,58802
25,00	482,5	0,201432	0,55850
25,50	489,0	0,199916	0,56272
26,00	495,5	0,175658	0,64044
26,50	502,0	0,136222	0,82587
27,00	509,5	0,107854	1,0431
27,50	516,5	0,097706	1,1514
28,00	525,0	0,084494	1,3315
28,50	534,0	0,076354	1,4734
29,00	543,0	0,056982	1,9743
29,50	552,5	0,052384	2,1476
30,00	563,0	0,034984	3,2158
30,50	574,5	0,033958	3,3129
31,00	586,5	0,028316	3,9731



Um die Concentration einer neuen Urobilinlösung zu wissen, muss man ε in 2 Regionen des Absorptionsstreifens auf dem Spectrum bestimmen, einmal an der dem Roth zugekehrten unteren Seite, wo der Streifen ziemlich hell ist und zweitens an der dem Violett zugewendeten oberen Seite, wo er stark dunkel ist. Ich habe für Erstere die Region der Wellenlänge 543 $\mu\mu$, und für die Zweite die der Wellenlänge 482,5 $\mu\mu$ genommen. Um die Fehler, welche entweder durch die Beimengung von irgend einem anderen Farbstoff oder durch die minimale Trübung der zu untersuchenden Flüssigkeit verursacht werden, möglichst zu vermeiden, habe ich $\frac{\varepsilon_{,}\ 482{,}5\ \mu\mu}{\varepsilon_{,,}\ 543\ \mu\mu}$ als Extinctionscoefficient ε angewandt. Bei der wässerigen Urobilinlösung ist von der Tabelle I $\varepsilon = \frac{0{,}472372}{0{,}291502} = 1{,}6205$. Das Absorptionsverhältniss ist also $A = \frac{c}{\varepsilon} =$ **0,029806**. Bei der ätherisch-alkoholischen Lösung ist von der Tabelle II $\varepsilon = \frac{0{,}201432}{0{,}056982}$ $= 3{,}5350$, und das Absorptionsverhältniss $\frac{c}{\varepsilon} =$ **0,031825**. Von diesem Absorptionsverhältniss kann man die Concentration einer neudargestellten Urobilinlösung berechnen, wenn man den Extinctionscoefficient dieser Lösung bestimmt.

Unter Berücksichtigung des Volumens der Lösung und des in Arbeit genommenen Harnvolumens kann man die procentische Menge des Urobilins im Harn berechnen. Um die Berechnungsweise verständlich zu machen, habe ich umstehend ein Beispiel zur Bestimmung angegeben.

Methodik der Analyse.

Nach den Angaben von Fr. Müller und Huppert habe ich die Darstellung der Urobilinlösung, wie im Folgenden beschrieben, ausgeführt.

Man nimmt 100 ccm des Harns von mittlerer Concentration zur Untersuchung und setzt 30 ccm einer Mischung von 1 Vol. gesättigter Chlorbaryumlösung und 2 Volumen gesättigtem Barytwasser zur Entfernung von Harnsäure und Hämatoporphyrin hinzu. Nach dem Zusatz der Barytmischung soll die Flüssigkeit alkalisch reagiren. Sehr dunkler Harn wird vor der Arbeit auf das Doppelte verdünnt, dagegen wenig gefärbter wird mit 150 ccm in Arbeit genommen. Man filtrirt die Lösung und wäscht den Barytniederschlag mit heissem Wasser aus, wodurch das Urobilin dem Niederschlag bis auf einen kleinen Rest entzogen wird. Dann wird aus dem Filtrat durch concentrirte Natriumsulfatlösung der überschüssige Baryt entfernt, die Flüssigkeit mit Schwefelsäure nahezu neutralisirt, filtrirt und mit gepulvertem Ammonsulfat vollständig gesättigt. Den gefällten Farbstoff bringt man ohne viel Salz auf einen Faltenfilter. Durch Schwenken des Gefässes mit dem rückständigen Salz lässt sich an der Wand haftender Farbstoff leicht ablösen und dann spült man Salz und Gefäss mit dem Filtrat auch auf den Filter aus und übergiesst den Filter zuletzt mit gesättigter Ammonsulfatlösung. Nachdem der



Beispiel (XV. Hungertag einer Hungerkünstlerin).
Urinmenge 325 ccm.
Die von 100 ccm des Urins dargestellte alkalische wässerige Urobilinlösung beträgt 25 ccm.
Wellenlänge 543 $\mu\mu$.

	Beobachtung der Drehungswinkel des Ocularnicols				Berechnung des Extinctionscoefficienten und des procentischen Gehalts
Spalte frei	40,0°	140,8°	219,7°	320,5°	
	39,8	1,1	5	7	
	39,9	0,8	9	7	
	39,9	— 140,9	219,7	— 320,07	
	+ 180	+ 219,9	+ 180	+ 399,7	
	219,9	79,0	399,7	79,07	$\varepsilon_{,} = 2\,(\log \operatorname{tg} \alpha' - \log \operatorname{tg} \alpha) = 0{,}057328$
		79,07			$\frac{\varepsilon_{,}\ 482{,}5\ \mu\mu}{\varepsilon_{,,}\ 543{,}0\ \mu\mu} = \frac{0{,}313}{0{,}057328} = 5{,}4598$
	$\alpha = 79{,}035 : 2 = 39{,}52^{0} = 39{,}31^{0}$				
Urobilinlösung	41,9°	138,9°	221,6°	319,6°	$C = \varepsilon A = 5{,}4598 \times 0{,}029806 = 0{,}16274$
	2,0	9,1	6	2	$0{,}16274 \times 25$ ccm = **4,0685** mg pCt. Tagesmenge ist also **13,2226** mg.
	2,0	9,0	5	1	
	41,97	— 139,0	221,57	— 319,0	
	+ 180	+ 221,97	+ 180	+ 401,57	
	221,97	82,97	401,57	82,57	
		82,57			
	$\alpha' = 82{,}77 : 2 = 41{,}39^{0} = 41{,}23^{0}$				

Wellenlänge 482,5 $\mu\mu$.

Spalte frei	40,0°	140,8°	219,6°	321,1°	
	1	1,0	9	1	
	9,8	1,1	7	2	
	39,97	— 140,97	219,73	— 321,13	
	+ 180	+ 219,97	+ 180	+ 399,73	
	219,97	79,0	399,73	78,6	
		78,6			
	$\alpha = 78{,}8 : 2 = 39{,}4^{0} = 39{,}24^{0}$				$\varepsilon_{,,} = 2\,(\log \operatorname{tg} \alpha' - \log \operatorname{tg} \alpha) = 0{,}313$
Urobilinlösung	49,9°	130,4°	230,5°	311,0°	
	8	3	0	2	
	9	7	3	0,8	
	49,87	— 130,47	230,27	— 311,0	
	+ 180	+ 229,87	+ 180	+ 410,27	
	229,87	99,4	410,27	99,27	
		99,27			
	$\alpha' = 99{,}34 : 2 = 49{,}67^{0} = 49{,}40^{0}$				

Filter oberflächlich lufttrocken geworden ist, wird er in einen Kolben mit aufgesetztem Kühlrohr nach Zusatz von verdünnter Schwefelsäure mit einer Mischung ven 1 Theil Aether und 2 Theilen Alkohol in der Wärme ausgezogen. Ein dreimaliges Ausziehen ist gewöhnlich genügend. Die Lösung wird nun klar abfiltrirt. Wenn die ätherisch-alkoholische Lösung stark verdünnt ist, so wird sie auf dem heissen Wasserbade mittelst des Luftgebläses eingeengt, um ihr eine gewisse Concentration zu geben. Eine gewisse Concentration der Farblösung zu bekommen,

ist bei oben beschriebener Bestimmungsmethode wichtig; bei zu stark verdünnter Lösung ist der Werth zu hoch und bei zu stark concentrirter Lösung ist er zu niedrig.

Das Volum der Lösung wird jetzt gemessen und an ihr spectrophotometrisch der Extinctionscoefficient bestimmt.

Bei der Untersuchung von dem Harn der Hungerkünstlerin sah ich mich gezwungen, mit der wässerigen Lösung zu arbeiten, weil die Kittsubstanz des Absorptionsgefässes durch Alkohol löslich war, später benutzte ich ein anderes nicht gekittetes Gefäss. Die wässerige Lösung habe ich, obwohl die Methode sehr umständlich war, folgendermaassen nach Fr. Müller und Huppert dargestellt.

Es muss zuerst die ätherisch-alkoholische Urobilinlösung nach der oben beschriebenen Methode dargestellt werden. Aus dieser Lösung kann man das Urobilin in Chloroform überführen, wenn man in ihr Chloroform auflöst und die Mischung in einem Scheidentrichter mit ungefähr dem doppelten Volumen Wasser schüttelt und zur Abscheidung des Chloroforms stehen lässt. Man lässt jetzt das Chloroform ab, wäscht es in dem doppelten Volumen Wasser. Dem Chloroform lässt sich das Urobilin durch langsames Schütteln mit schwach Ammoniak enthaltendem Wasser entziehen, wobei zu beobachten ist, dass bei Gegenwart von viel Ammoniak leicht eine sich nur sehr langsam in ihre Bestandtheile scheidende Emulsion entsteht. Nach der Concentration der Farblösung muss die Lösung hier auch wie in ätherisch-alkoholischer Lösung eingeengt oder verdünnt werden.

Besprechung der Versuche.

1. Versuch an einem Gallenfistelhund.

In dem Umstande, dass bei dem Hunde selbst 5 Tage nach der Operation noch Spuren Urobilins im Harne nachzuweisen sind, ist mit Wahrscheinlichkeit die Nachwirkung eines kleinen Restes in den Darm gelangter Galle zu sehen, die in den ersten Tagen nach der Operation eventuell noch vom Hunde aufgeleckt sein konnte.

Am 23. 2. erhält der Hund 500 ccm Blut per os. Daraufhin steigen zwar um ein Minimales die Urobilinwerthe im Harne an, indessen erweisen sich die Urobilinmengen des Kothes als ausserordentlich gering. Dass sich aus dem Blute im Darme unter dem Einfluss der Darmbakterien ein urobilinähnlicher Farbstoff gebildet hat, der eventuell als Urobilin ausgeschieden werden konnte, halten wir nach dem Ergebniss dieses im Uebrigen nicht eindeutigen Versuches nicht für wahrscheinlich.

Dagegen zeigten sich die anderen beiden an dem Gallenfistelhunde ausgeführten Versuche als eindeutig:

Am 26. 2. wie am 8. 3. erhält der Hund subcutan 10 ccm und 20 ccm defibrinirtes Blut eingespritzt. In beiden Fällen steigt einige Tage später der Urobilingehalt des Harns an, ohne dass Urobilin im Kothe nachzuweisen ist. Dieser Befund spricht unbedingt für die Möglichkeit einer parenteralen Entstehung des Urobilins und zwar aus dem Blutfarbstoff (wahrscheinlich vermittelst der Leber).

Aus der Pathologie wissen wir, dass das Urobilin bei Blutergüssen



Tabelle III. Hund mit completer Gallenfistel.
Am **13. 2.** operirte complete Gallenfistel bei einem Hunde.

Datum	Harnmenge ccm	Urobilingehalt des Harns Procent mg	Urobilingehalt des Harns Tagesmenge mg	Urobilingehalt des Kothes (in 10 g) mg	Bemerkungen
18. 2.	400	0,925	3,7	—	Wässerige Lösung.
20. 2.	320	0,656	2,1	—	
23. 2.	440	1,174	5,166	1,662	23. 2. Hammelblut per os 500 ccm um 7 Uhr p. m. Nachturin nicht untersucht. (Alkohol.)
24.—25. 2.	250	1,963	4,908	0,976	
25.—26. 2.	330	1,495	4,332	—	26. 2. um 12 Uhr a. m. wird defibrinirtes Blut eines anderen Hundes (**10** ccm) injicirt. (Alkohol.)
26.—27. 2.	150	2,924	4,385	—	
27.—28. 2.	350	3,201	11,202	negativ	
28.—29. 2.	400	3,689	14,755	—	
1.—2. 3.	440	0,708	3,115	—	
8. 3.	460	0,267	1,230	—	8. 3. um 11 Uhr a. m. wird defibrinirtes Blut (**20** ccm) injicirt.
9. 3.	350	1,317	4,610	—	
10. 3.	380	2,204	8,375	—	
11. 3.	400	3,484	13,936	negativ	
12. 3.	580	2,070	12,006	—	
13. 3.	420	1,191	5,003	—	
14. 3.	460	0,711	3,271	—	
Urobilingehalt im Urin eines gesunden Hundes.					
8. 2.	380	3,632	13,802		

Tabelle IV.

Mrotek, Hungerkünstlerin.[1])

Hungertag	Harnmenge ccm	Urobilingehalt des Harns Procent mg	Urobilingehalt des Harns Tagesmenge mg	Urobilingehalt des Stuhls mg	Bemerkungen
I.	685	2,44	16,714	86,25	
II.	—	—	—	86,25	
III.	1000	0,5403	5,403	86,25	
IV.	910	0,376	3,422	86,25	
V.	892	0,464	4,139	86,25	
VI.	825	0,452	2,824	86,25	
VII.	475	0,441	2,093	86,25	
VIII.	570	0,669	3,812	86,25	
IX.	360	1,069	3,850	86,25	
X.	340	1,308	4,456	86,25	
XI.	410	5,386	22,081	86,25	
XII.	370	5,160	19,092	86,25	Menstruation.
XIII.	300	9,606	28,818	86,25	Menstruation.
XIV.	410	6,081	24,933	86,25	Menstruation.
XV.	325	4,069	13,224	86,25	
XVI.	200	5,885	11,771	86,25	
XVII.	640	1,717	10,989	86,25	
XVIII.	390	0,620	2,417	86,25	
XIX.	300	0,559	1,677	86,25	
XX.	320	1,000	3,200	86,25	
				1725 mg	
Nach dem Essen.					
XXI.	510	1,213	6,186		

1) Hierüber wird von Brugsch u. A. in Kürze berichtet.



unter die Haut, in serösen Körperhöhlen und in Krankheiten, bei denen es zur Auflösung von rothen Blutkörperchen kommt, vermehrt ausgeschieden wird. Zwar ist in diesen Fällen die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass durch den zu Grunde gegangenen Blutfarbstoff die Galle vermehrt und so dem Darme mehr Material zur Urobilinbildung zur Verfügung gestellt wird, indessen erscheint doch auch durch unsere Beobachtung die Möglichkeit einer parenteralen Urobilinbildung nicht ausgeschlossen.

Wir haben nun uns weiter der Aufgabe zugewandt, beim Menschen unter bestimmten Bedingungen: im Hunger und in der Menstruation, die Urobilinausscheidung zu verfolgen. Als Versuchsobject diente die 23jährige Hungerkünstlerin Mrotek. Wir ersehen daraus, dass im Hungerharn das Urobilin nicht völlig schwindet, sondern in Spuren noch vorhanden ist, dass es aber während der Menstruation erheblich ansteigt. Dieser Anstieg ist ein so erheblicher, dass wir zu der Anschauung gezwungen werden, dass während der Menstruation im Organismus ein verstärkter Umsatz des Blutes (d. h. über die Menstruations-

Tabelle V.

Albertine Gl., 23 Jahre. Gelenkrheumatismus.

Datum	Harnmenge ccm	Urobilingehalt des Harns		Bemerkungen
		Procent mg	Tagesmenge mg	
11. 3.	Nicht untersucht.			Früh beginnt die Menstruation.
12. 3.	1200	2,531	30,372	
13. 3.	1210	2,399	29,026	
14. 3.	1395	2,770	38,642	
15. 3.	1320	1,558	20,568	Nachts ist die Menstruation beendet.
16. 3.	1300	0,908	11,804	
17. 3.	1400	0,593	8,302	
18. 3.	800	0,934	7,472	

Tabelle VI.

Patientin He., 18 Jahre. Chlorosis.

Datum	Harnmenge ccm	Urobilingehalt des Harns		Bemerkungen
		Procent mg	Tagesmenge mg	
15. 3.	1000	2,102	21,02	
16. 3.	910	2,205	20,066	
17. 3.	1230	2,443	30,052	Beginn der Menstruation in der Frühe.
18. 3.	1340	2,526	33,848	
19. 3.	1000	2,645	26,450	
20. 3.	1220	2,487	30,341	
21. 3.	1200	1,507	18,084	
22. 3.	1800	1,750	31,500	Nachts ist die Menstruation beendet.
23. 3.	1140	1,400	15,960	
24. 3.	960	1,432	13,747	
25. 3.	700	1,116	7,812	
26. 3.	900	0,902	8,118	
Hier ist noch eine frühere Untersuchung einzufügen.				
30. 1.	1970	0,611	12,037	



blutung hinaus) vorhanden ist. Dass diese Verhältnisse nicht nur für den Hungerzustand gelten, sondern auch für die Norm, beweisen zwei weitere Versuche an normalen Menschen.

Tabelle VII.

Clara Wo., 20 Jahre. Bronchitis.

Datum	Harnmenge ccm	Urobilingehalt des Harns		Bemerkungen
		Procent mg	Tagesmenge mg	
19. 3.	900	3,766	33,894	Fieber! 39,6° C.
20. 3.	600	3,940	23,640	Nur Vormittags Fieber! Nachm. weg.
21. 3.	600	1,977	11,862	
22. 3.	800	2,906	23,248	
23. 3.	900	3,677	33,093	Früh Beginn der Menstruation.
24. 3.	750	3,877	29,078	
25. 3.	700	3,932	27,524	
26. 3.	650	2,430	15,795	Durchfall! Nachts ist die Menstruation beendet.
27. 3.	400	3,028	12,112	Durchfall!
28. 3.	600	1,230	7,380	
29. 3.	480	1,466	7,037	
30. 3.	500	1,493	7,465	
31. 3.	540	1,859	10,039	
1. 4.	570	1,293	7,370	

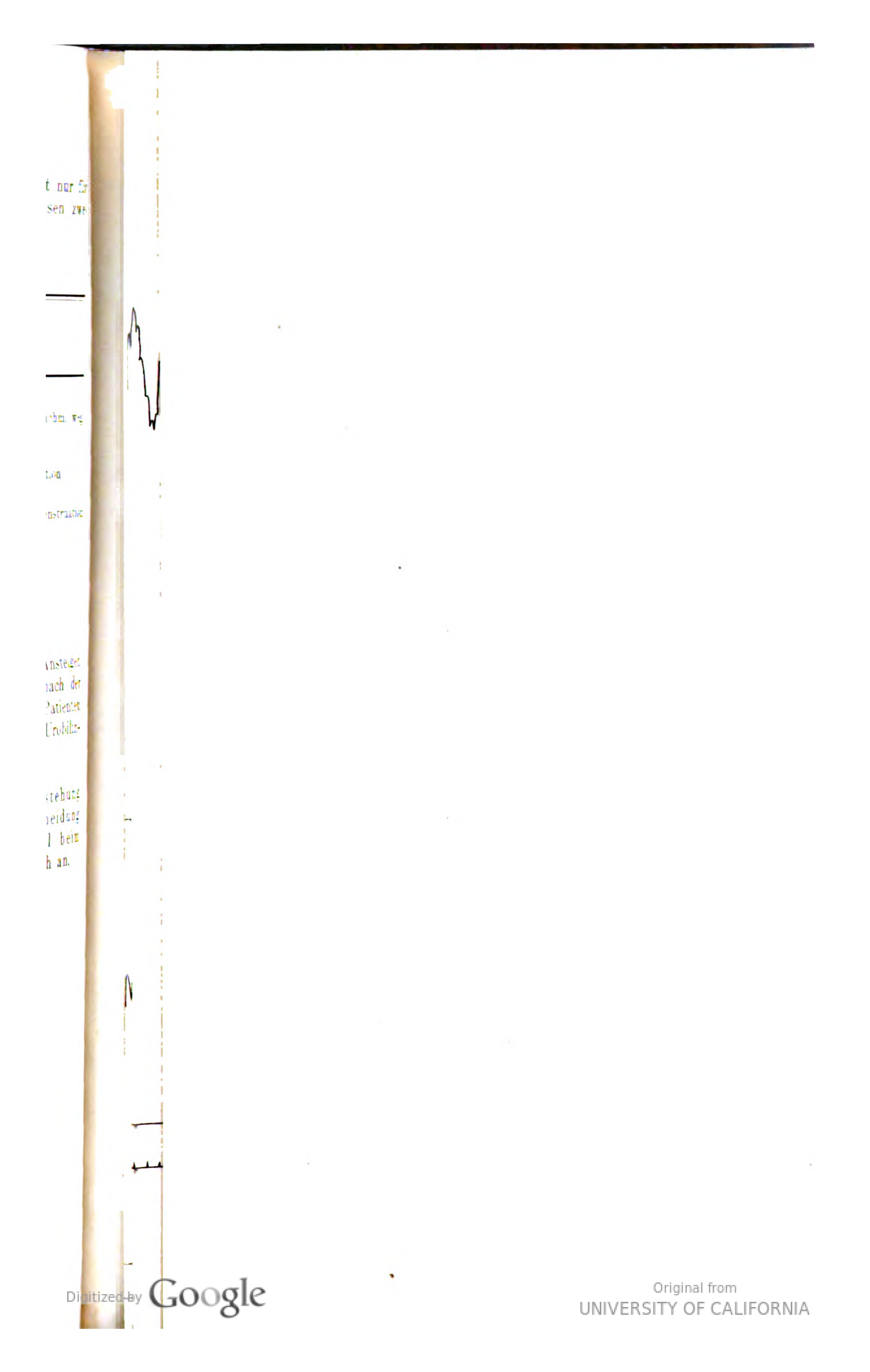
Im ersten Falle (Gl.) sehen wir ebenfalls ein erhebliches Ansteigen der Urobilinwerthe während der Menstruation und Abklingen nach der Menstruation, das gleiche Verhalten demonstrirt die Tabelle der Patienten He. und Cl. W. Im letzteren Falle sind die anfänglich hohen Urobilinwerthe auf das Fieber zu beziehen.

Zusammenfassend können wir sagen:

Es giebt eine parenterale (nicht enterogene) Entstehung des Harnurobilins. Im Hunger ist die Urobilinausscheidung gering; während der Menstruation steigt sie sowohl beim hungernden wie normal genährten Individuum erheblich an.

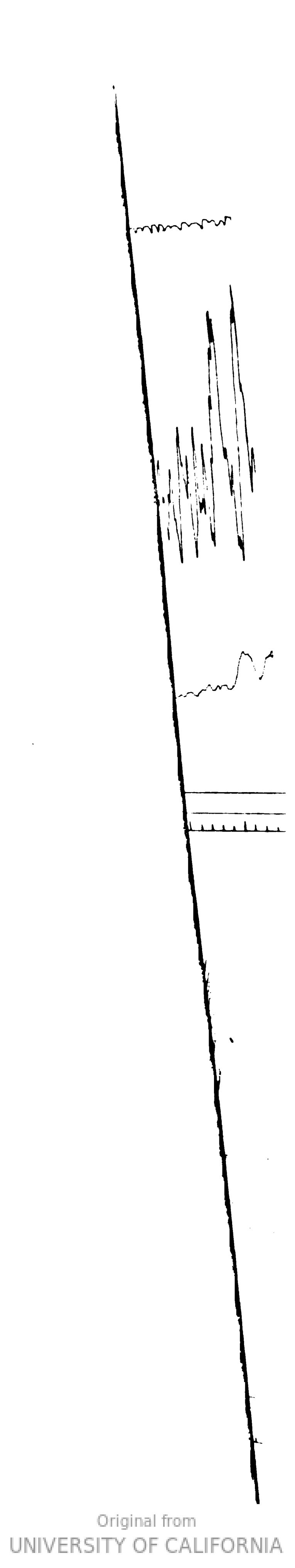
Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.



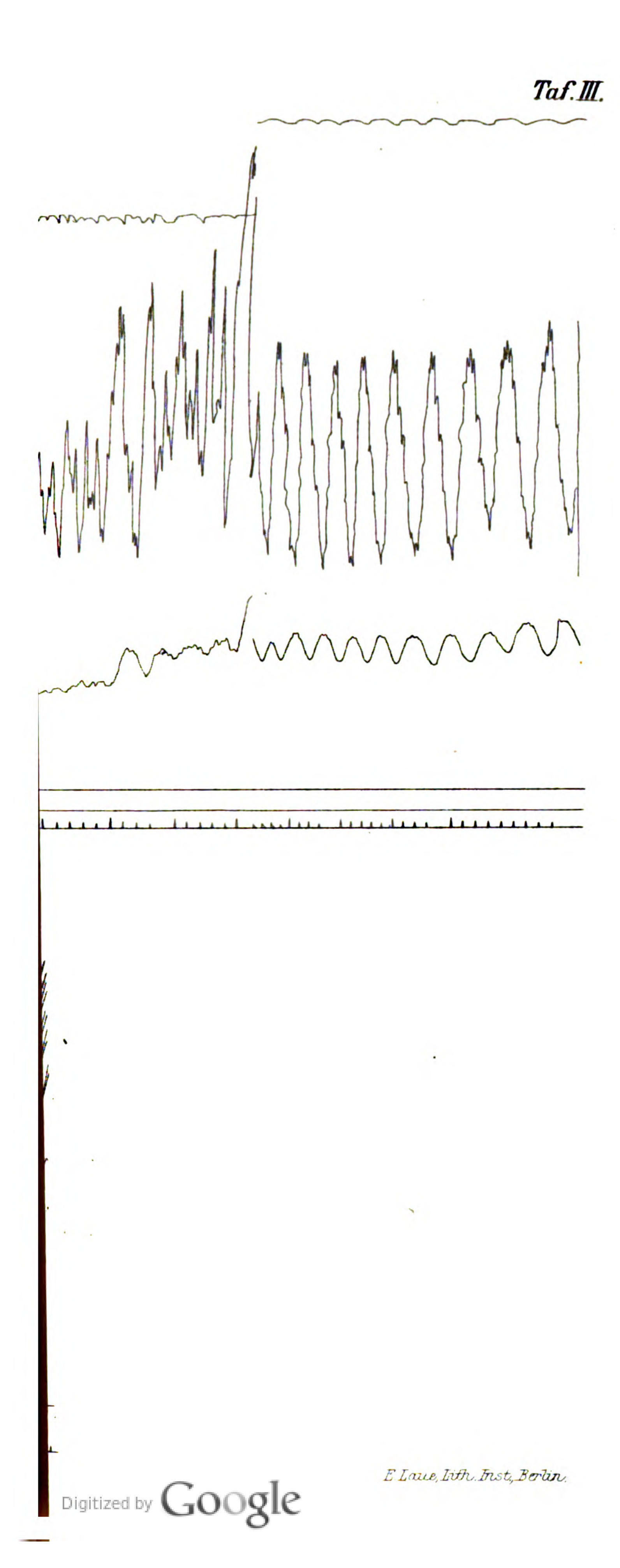


Taf. II.





Taf. III.



E. Laue, Lith. Inst. Berlin.

XXVI.

Aus dem physiologischen Institut der Universität Leipzig.

Experimentelle Studien an Säugethieren über das Elektrocardiogramm.

II. Mittheilung.

Von

Prof. **H. E. Hering** (Prag).

(Hierzu Tafel IV—IX.)

Die im Folgenden beschriebenen Versuche stellte ich hauptsächlich an, um das Elektrocardiogramm des Herzalternans zu studiren, jener Herzunregelmässigkeit, deren Elektrocardiogramm uns bis jetzt noch unbekannt war[1]). Mich interessirte die Aufnahme des letzteren um so mehr, als ich mit Hülfe der Suspensionsmethode an Säugethierherzen nachgewiesen habe, dass dem Herzalternans eine partielle Hyposystolie bezw. Asystolie zu Grunde liegt. Ueber diese Versuche werde ich erst später an anderer Stelle ausführlich berichten. Ich verweise hier nur noch auf meine Mittheilung[2]) über das Wesen des Herzalternans, in welcher ich darlegte, dass man auch auf Grund der die Herzthätigkeit bestimmenden Gesetze deductiv zu dem Ergebniss kommt, dass dem Herzalternans eine periodisch wiederkehrende partielle Asystolie zu Grunde liegt.

Methode.

Bezüglich der Methode kann ich im Wesentlichen auf das in meiner I. Mittheilung[3]) Gesagte verweisen. Erwähnt sei nur noch Folgendes:

Ausser am Hund wurden auch an der Katze und am Kaninchen Aufnahmen gemacht. Beim Kaninchen wurde nicht, wie bei den anderen Versuchsthieren von den beiden Vorderpfoten abgeleitet, sondern von der enthäuteten rechten und linken Brust. Die Haut der Kaninchen bietet einen zu grossen Widerstand.

Bei allen Versuchen wurde gleichzeitig der rechte Vorhof und der

1) Ueber die klinische Bedeutung des Elektrocardiogramms. Deutsche med. Wochenschr. No. 1. 1909.

2) Das Wesen des Herzalternans. Münch. med. Wochenschr. No. 27. 1908.

3) Pflüger's Archiv. Bd. 126. Jan. 1909.



rechte Ventrikel suspendirt, und in einigen Versuchen auch der Carotispuls mit Hülfe eines Tonometers auf einem Hering'schen Kymographion verzeichnet; beide, die Suspensionscurven wie die Elektrocardiogramme sind von links nach rechts zu lesen. Auch diesmal wurden die Elektrocardiogramme und die Suspensionscurven in verschiedenen Zimmern aufgenommen und das Kymographion sowie das Negativpapier auf Commando (nach Aussetzen der künstlichen Ventilation) in Bewegung gesetzt.

Um jedoch beide Curven hinsichtlich der zeitlichen Beziehungen genau mit einander vergleichen zu können, wurden diesmal bei jeder Aufnahme auf elektrischem Wege durch Schliessen und Oeffnen eines Schlüssels sowohl auf dem Negativpapier wie auf dem berussten Papier gleichzeitig je zwei Marken verzeichnet.

Der Herzalternans wurde an den curarisirten Thieren durch Injection von Glyoxylsäure[1]) in die Vena jugularis hervorgerufen.

Bei allen Thieren wurden beide Vagi durchschnitten.

Herrn Dr. v. Brücke, sowie Herrn Dr. Dittler, welche mich bei der Aufnahme der Elektrocardiogramme freundlichst unterstützten, sage ich auch an dieser Stelle noch meinen besten Dank.

Beschreibung der erhaltenen Elektrocardiogramme.

Von den vier an Hunden angestellten Versuchen sei einer möglichst ausführlich mitgetheilt, und zwar nicht nur wegen des beobachteten Herzalternans, sondern auch wegen anderer interessanter Einzelheiten; von den drei anderen Versuchen bespreche ich nur zwei, da der dritte keine brauchbaren Curven ergab.

1. In diesem Versuche (IV) wurden von 3 Uhr 13 Min. bis 4 Uhr 55 Min. auf 13 Negativpapieren (zu je 50 cm) Elektrocardiogramme aufgenommen, und zwar Fig. 1 und 2 vor, Fig. 3—13 nach der Glyoxylsäureinjection. Vor Fig. 3 (3 Uhr 43 Min.) waren $2\frac{1}{2}$ Spritzen[2]) Glyoxylsäure injicirt worden, aber erst nachdem im Ganzen 5 Spritzen gegeben worden waren, trat der Alternans auf, was auf Fig. 4 und IV[3]) (4 Uhr 9 Min.) zu sehen ist.

Fig.	5	und	V	wurden	4	Uhr	11	Min.,	
„	6	„	VI	„	4	„	13	„	
„	7	„	VII	„	4	„	20	„	
„	8	„	VIII	„	4	„	22	„	
„	9	„	IX	„	4	„	25	„	
„	10	„	X	„	4	„	30	„	
„	11	„	XI	„	4	„	38	„	
„	12	„	XII	„	4	„	47	„	
„	13	„	XIII	„	4	„	55	„	aufgenommen.

Fig. 1, 2 und 3 zeigen mit einer Ausnahme keine bemerkenswerthen Verschiedenheiten, obwohl zwischen Fig. 1 und 2 8 Minuten, zwischen Fig. 2 und 3 22 Minuten verflossen waren und vor Fig. 3, wie erwähnt,

1) O. Adler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 56. Jan. 1907.

2) Die Spitze fasste 5 ccm.

3) Die mit römischen Ziffern versehenen Figuren sind die Suspensionscurven.

$2\frac{1}{2}$ Spritzen Glyoxylsäure injicirt worden waren. Jene Ausnahme besteht darin, dass in Fig. 1 nach R deutlich eine kleine positive Zacke zu sehen ist, welche auf Fig. 2 und 3 verschwunden ist.

Von Fig. 4 an (26 Minuten nach Fig. 3) sehen wir eine Reihe Aenderungen im Elektrocardiogramm eintreten.

Zunächst sei bemerkt, dass in Fig. 4 bis Fig. 9 incl. und in Fig. 11 das Herz rückläufig schlug, d. h. die Kammern vor den Vorhöfen in Action traten, was mit Sicherheit aus den Suspensionscurven hervorgeht. In Fig. 4 sehen wir den Alternans ausgeprägt, und zwar an R wie an T. (Ich habe, um die kleinere Systole des Alternans von der grösseren im Elektrocardiogramm auch durch die Buchstaben zu unterscheiden, das kleinere R und T mit r und t bezeichnet.)

Ferner ist T wie t negativ geworden.

Endlich ist eine Spaltung von R und r aufgetreten, d. h. im absteigenden Schenkel von R tritt noch eine Zacke auf, deren aufsteigender Schenkel bei R und r gleich gross ist, was in Anbetracht des bestehenden Alternans von R und r bemerkenswerth ist.

In der zugehörigen Suspensionscurve, Fig. IV, sehen wir ebenfalls den Kammeralternans. [Die mit den gleichen Zahlen in der Suspensionscurve und im Elektrocardiogramm bezeichneten Systolen gehören zu einander[1]).] In der Pulscurve ist der zur kleinen Systole gehörige Puls sehr klein, an welchem man auch deutlich die von mir beschriebene Extraverspätung sehen kann, d. h. der kleine Puls kommt nach der kleinen Systole später als der grosse Puls nach der grossen Systole; in Folge dessen ist der Abstand zwischen dem grossen Pulse und dem folgenden kleinen Pulse grösser, als der Abstand zwischen letzterem und dem nachfolgenden grösseren Pulse.

Während die Kammersuspensionscurve die Contractionen der Basis (Conusgegend) der rechten Kammer zum Ausdruck bringt, zeigt die Carotispulscurve die durch die linke Kammer bedingten Druckpulse an.

In Fig. 5 sieht das Elektrocardiogramm etwas anders aus. Es besteht auch hier Alternans, der an R und T zu sehen ist. Die Negativität von T bezw. t ist besonders ausgesprochen. Die in Fig. 4 vorhandene Zacke im absteigenden Schenkel von R ist auch da, aber sie ist viel kleiner und tritt bei R im absteigenden, bei r im aufsteigenden Schenkel auf.

In der zugehörigen Suspensionscurve, Fig. V, ist die kleine Systole der rechten Kammer kleiner als in Fig. IV und der zugehörige Puls fehlt

1) Ich habe auf die Wiedergabe der oben erwähnten (siehe Methode) gleichzeitigen elektrischen Markirungen an der Suspensionscurve und dem Elektrocardiogramm im Allgemeinen verzichten müssen, weil an der Suspensionscurve der Markirungsstift bei stehender Trommel zu weit rechts von den übrigen Coincidenzmarken seine Marke machte und ich zur Wiedergabe der Markirungen in Folge dessen zu grosse Curvenabschnitte gebraucht hätte, was die Kosten der Reproduction wesentlich erhöht haben würde. Um letztere möglichst niedrig zu gestalten, habe ich diesmal auch nur kleine Curvenabschnitte wiedergegeben und zumal von den Suspensionscurven weggelassen, was möglich war, ohne das Verständniss zu beeinträchtigen.



ganz; trotzdem ist der Alternans im Elektrocardiogramm Fig. 5 schwächer ausgeprägt als in Fig. 4.

An der Suspensionscurve, Fig. V, sieht es so aus, als ob auch der Vorhof Alternans zeigen würde; es ist dies aber kein Alternans, sondern der absteigende Schenkel der Vorhofcurve geht abwechselnd verschieden stark herab, was von der Verschiedenheit des Ablaufes der Diastole der grossen und kleinen Kammersystole abhängt, indem nach der grossen Kammersystole die Diastole langsamer abläuft als nach der kleinen. In Folge dessen ist die Diastole nach der kleinen Diastole auch ausgiebiger als nach der grossen, was mechanisch eine ähnliche Verschiedenheit in dem absteigenden Schenkel der Vorhofcurve bewirkt.

Das Elektrocardiogramm der Fig. 6, welches zwei Minuten nach Fig. 5 aufgenommen wurde, ist letzterem ähnlich. War R in Fig. 5 grösser als in Fig. 4, so ist es hier noch grösser als in Fig. 5. Abgesehen von dieser Grössenänderung sieht man ungefähr über der Mitte des aufsteigenden Schenkels von R eine wesentlich nur als Verdickung sich darbietende Aenderung, welche nach den vorangehenden und folgenden Elektrocardiogrammen jedenfalls nichts anderes darstellt, als eine undeutlich ausgeprägte Zacke.

Vor dem Alternans in Fig. 5, welcher dem in Fig. V entspricht, ist bemerkenswerth, dass dem grossen R ein kleines t, dem kleinen r ein grosses T folgt.

In Fig. 7, sieben Minuten nach Fig. 6, sehen wir ein Elektrocardiogramm, welches dem in Fig. 4 abgebildeten ähnlich ist, und zwar hinsichtlich der Grösse, wie auch besonders hinsichtlich der Spaltung von R, nur tritt die Spaltung tiefer unten im absteigenden Schenkel von R auf und die zweite Zacke ist grösser als in Fig. 4. Ferner ist T positiv und ebenfalls gespalten und zwar ist die erste Erhebung von T kleiner als die zweite.

Der Alternans ist in Fig. 7 nicht nachweisbar, obwohl, wie aus Fig. VII zu ersehen ist, die Carotiscurve einen Alternans aufweist, also der linke Ventrikel im Alternans schlug, während man ihn an der Suspensionscurve des rechten Ventrikels ebensowenig nachweisen kann, wie im Elektrocardiogramm.

Diese Thatsache spricht dafür, dass das Elektrocardiogramm bei der gewählten Ableitung wesentlich die Action der rechten Kammer zum Ausdruck bringt,

In Fig. 8 zeigt R im oberen Drittel des absteigenden Schenkels die in Fig. 7 so ausgesprochene Zacke nur angedeutet; hingegen ist T und t gespalten.

Der Alternans ist an der Zacke R und T deutlich zu sehen. Ausserdem besteht hier noch eine Besonderheit mit Bezug auf die Grösse der Vorkammerzacke und mit Bezug auf ihr Intervall von der ersten Kammerzacke; das Intervall r—p ist grösser als das von R—P, hingegen folgt dem kleineren Intervall ein grosses P, dem grösseren Intervall ein kleines p.

Das abnorme Intervall ist hier das kleinere, i. e. R—P; das folgt aus dem Vergleich mit dem Intervall der anderen Elektrocardiogramme

mit rückläufiger Schlagfolge und aus den Suspensionscurven der Fig. VIII. Zunächst sei bemerkt, dass an der Suspensionscurve der rechten Kammer kein Grössenunterschied, sondern nur ein Formunterschied der auf einander folgenden Systolen zu sehen ist, indem die eine breiter (diese gehört zu R) die Andere schmäler (diese gehört zu r) erscheint, und zwar folgt die schmälere der breiteren Curve in einem etwas kleineren Intervall als die breitere der schmäleren, wovon jedoch im Elektrocardiogramm nichts zu sehen ist.

Das Intervall zwischen der breiteren Kammersystole und der ihr folgenden Vorhofsystole ist kleiner (wie R—P) als das Intervall zwischen der schmäleren Kammersystole und der ihr folgenden Vorhofsystole (wie r—p).

An der Suspensionscurve des Vorhofes ist der Grössenunterschied der Vorhofsystolen dem Grössenunterschied am Elektrocardiogramm gerade entgegengesetzt, d. h. es entspricht der kleinen Erhebung dort das grosse P, der grossen Erhebung dort das kleine p. Dieses Verhalten erklärt sich einerseits aus der mir sehr wohl bekannten Erscheinung, dass die Suspensionscurve des Vorhofes verkleinert wird, sobald eine Behinderung oder Erschwerung der Entleerung des Vorhofes in die Kammer vorhanden ist, und diese liegt hier vor, denn das Intervall V—A (bezw. R—P) ist so kurz, dass der Vorhof sein Blut nicht mehr in den Ventrikel entleeren kann. Andererseits bewirkt dieser Umstand, dass die Action der Vorhöfe, da sie jetzt mehr isometrisch thätig sind, mit grösserer Kraft erfolgt, und dies kommt in der grösseren Zacke P zum Ausdruck.

Während man den Alternans der rechten Kammer nur an dem Formunterschied der auf einander folgenden Systolen erkennt, kommt der Alternans der linken Kammer an der Carotiscurve sehr stark zum Ausdruck.

Fig. 9 hat grosse Aehnlichkeit mit Fig. 7, so auch Fig. IX mit Fig. VII. Fig. 10 ist jedoch wesentlich anders; es schlägt hier das Herz nicht mehr rückläufig, sondern rechtläufig, also P vor R; R ist nicht gespalten und auch ohne Andeutung einer Zacke und T sieht anders aus; der Alternans ist jedoch an R und T ausgeprägt; P ist zweizackig.

Die Suspensionscurve Fig. X zeigt einen deutlichen Alternans des rechten Ventrikels und nach der Carotiscurve auch des linken Ventrikels Vergleicht man jedoch Fig X mit Fig. 10, so ergiebt sich, dass der Alternans des Elektrocardiogramms einerseits und der Suspensionscurve der rechten Kammer und der Carotiscurve andererseits sich gerade entgegengesetzt verhalten.

Fig. 11, welche 8 Minuten nach Fig. 10 aufgenommen wurde, zeigt wieder ein anderes Bild. Zunächst sei bemerkt, dass hier wieder retrograde Schlagfolge besteht; das Besondere ist hier jedoch die Negativität von R. Auch hier sieht man, wie in den übrigen Abbildungen von retrograder Schlagfolge eine Zacke in R, und zwar hier im absteigenden Schenkel ungefähr in der Mitte. Der Alternans ist an R und T ausgeprägt.

Die zugehörige Fig. XI zeigt die retrograde Schlagfolge und den



Alternans, aber wieder, wie in Fig. X, entgegengesetzt zum Alternans des Elektrocardiogramms.

Fig. 12 sieht wieder Fig. 10 ähnlich, das Herz schlägt wieder rechtläufig, nur ist der Alternans verschwunden und der absteigende Schenkel von R geht etwas tiefer herab als in Fig. 10. Die zugehörige Suspensionscurve und Carotiscurve zeigt auch keinen Alternans; ich hielt es für überflüssig sie zu reproduciren.

Nachdem einige Zeit hindurch kein Alternans bestand, wurde für längere Zeit die künstliche Ventilation ausgesetzt, worauf der Alternans bei rechtläufiger Schlagfolge sehr stark wiederkehrte, was in Fig. 13 und XIII zu sehen ist. In Fig. 13 fällt besonders der Grössenunterschied von T auf, der jedoch an R auch zu bemerken ist. T zeigt im absteigenden Schenkel eine zweite leichte Erhebung, welche bei t nicht zu sehen ist. Ausserdem ist P verhältnissmässig gross.

Die Carotiscurve der Fig. XIII zeigt kaum eine Andeutung der kleinen Systole des linken Ventrikels und an der Suspensionscurve des rechten Ventrikels ist der Alternans auch sehr stark ausgeprägt.

Die Suspensionscurve des rechten Vorhofes zeigt in Folge der bei der Erstickung auftretenden Anschwellung des Vorhofes kleine Erhebungen, verhält sich aber mit Bezug auf P des Elektrocardiogramms entgegengesetzt, was verständlich erscheint, wenn man bedenkt, dass der Vorhof unter diesen Umständen mehr isometrisch arbeitet.

2. In diesem Versuche (I) wurde eine breitere Saite verwendet, was sich am Elektrocardiogramm auch bemerkbar macht. Von diesem Versuche seien nur zwei Elektrocardiogramme wiedergegeben, Fig. 14 vor und Fig. 15 nach dem Auftreten des Alternans. Die beiden Figuren unterscheiden sich, abgesehen vom Alternans und der Schlagfrequenz wesentlich dadurch, dass die Spitze Q in Fig. 15 viel grösser ist als in Fig. 14 und dass T in Fig. 14 negativ, in Fig. 15 positiv ist. Der Alternans ist in der Spitze T sehr ausgeprägt, während die Spitze R ihn nicht erkenneen lässt. Der Alternans in der Suspensionscurve des rechten Ventrikels ist sehr schwach (Carotiscurve wurde nicht aufgenommen) und zwar dem Alternans des T im Elektrocardiogramm entgegengesetzt. (Da die Curve sonst nichts bietet, habe ich sie nicht reproducirt.

3. In diesem Versuche (III) fielen die Elektrocardiogramme, wenn sie auch brauchbar sind, nicht so schön aus, sondern sind etwas zittrig, daher ich sie nicht reproducire. Der hier beobachtete Alternans ist an R und T ausgeprägt, an T aber viel stärker als an R, und zwar gehört zu einem kleinen r ein grosses T und umgekehrt zu einem R ein t. Das grosse T wird an einer Curvenreihe so gross, dass es ungefähr um die Hälfte grösser ist als r und etwa doppelt so gross als t, wobei, wie bemerkt, R und r nur wenig an Grösse differiren.

In der zugehörigen Suspensionscurve des rechten Ventrikels und der Carotiscurve ist der Alternans sehr ausgeprägt und zwar ist es die kleine Systole, die das grosse T bewirkt und umgekehrt.

4. Die folgenden Curven stammen von einem Versuche an einer Katze. Fig. 16 wurde vor den Glyoxylsäureinjectionen aufgenommen,



Fig. 17—20 nach letzteren. Die zugehörigen Suspensionscurven bilde ich aus Sparsamkeit nicht mit ab. Der Alternans ist in Fig. 17 an R und T ausgeprägt und zwar gleichsinnig. Bemerkenswerth ist, dass vor dem grossen R ein kleines q ist, vor dem kleinen r ein grosses Q; ferner besteht ein Alternans von P und der Ueberleitungszeit und zwar ist p—r ein wenig länger als P—R. An der Suspensionscurve des rechten Ventrikels ist der Alternans deutlich verzeichnet. In Fig. 18, welche 20 Min. nach Fig. 17 aufgenommen wurde, ist der Alternans nur an T erkennbar und an dem verschieden starken Heruntergehen des absteigenden Schenkels von R. Der Vergleich mit der Suspensionscurve, an welcher der Alternans sehr deutlich ist, ergiebt, dass der grösseren Systole das tieferere Herabgehen des absteigenden Schenkels von R und das grössere T entspricht.

Fig. 19 ist die Fortsetzung von Fig. 18 zur Zeit einer Vagusreizung (l. Vg. RA = 5). Wie mir aus meinen Versuchen bekannt, verschwindet in Folge der Herabsetzung der Frequenz der Alternans. Dies ist auch aus Fig. 19 zu ersehen. Ich habe Fig. 19 aber hauptsächlich wegen der Verdoppelung von P abgebildet; ich vermuthe wenigstens, dass die Erhebung zwischen P und R vom linken Vorhof stammt; daher will ich sie hier P_2 nennen. Das Intervall P—R in Fig. 18 vor der Vagusreizung beträgt 0,1, in Fig. 19 während der Vagusreizung 0,16; das Intervall P—P_2 beträgt 0,06, also gerade die Differenz von P—R vor und während der Vagusreizung. Die entsprechenden Werthe nach den Suspensionscurven sind 0,154 und 0,215, die Differenz 0,061, also dieselbe Differenz wie nach den Elektrocardiogrammen. Ob diese Curve so zu erklären wäre, dass die Erregung vom rechten Vorhof nicht direct auf die Kammern überging, sondern auf dem Umweg über den linken Vorhof, oder ob einfach beide Intervalle länger werden, d. h. das Intervall rechter Vorhof — Kammer und rechter Vorhof — linker Vorhof, das lasse ich dahingestellt; wahrscheinlicher ist mir letzteres.

Es sei noch auf die Verkleinerung von P und besonders von R während der Vagusreizung in Fig. 19 gegenüber Fig. 18 aufmerksam gemacht.

Nachdem wieder etwas Glyoxylsäure injicirt worden war, wurde Fig. 20 gewonnen. An dieser ist der Alternans an der Zacke T sehr stark ausgeprägt, während R ihn nicht erkennen lässt. Aus der Suspensionscurve des rechten Ventrikels ergiebt sich, dass das grosse T zur grossen Suspensionssystole gehört.

Erwähnt sei noch, dass von Fig. 18 an Q nicht mehr ausgeprägt ist, hingegen sieht man in Fig. 17 vor dem grossen R eine kleine Zacke, die man auch in Fig. 18, 19 und 20 bemerkt.

5. Die folgenden Curven stammen von einem Kaninchen (V); bei diesem wurde, wie schon oben erwähnt, nicht von den Vorderpfoten, sondern von der enthäuteten rechten und linken Brust abgeleitet.

In Fig. 21 erkennt man alle bekannten Zacken des Elektrocardiogramms wieder. Fig. 22 ist während Vagusreizung (l. Vg. RA = 10) aufgenommen. Die Folge war, dass jede zweite Kammersystole ausfiel.



Sehr schön ist die Spaltung von P ausgeprägt; das zweite P halte ich für den linken Vorhof. Es geht übrigens dem ersten P an einigen Stellen eine kleine Zacke voraus, welche der Action des Sinus entsprechen könnte.

Fig. 23 und Fig. 24 wurden aufgenommen, während die Aorta am Bogen (jenseits des Abganges der linken Carotis) abgeklemmt war; die zugehörigen Suspensions- und Carotiscurven sind in Fig. XXIII und XXIV wiedergegeben. Die zu einander gehörigen Systolen im Elektrocardiogramm und in den mechanisch gewonnenen Curven sind mit derselben Zahl fortlaufend in jeder Figur nummerirt. Die Abklemmung der Aorta am Bogen ruft bekanntlich leicht vorzeitige Systolen hervor, welche sich besonders an der Kammer bemerkbar machen, während die Vorhöfe in ihrem Rhythmus weiter schlagen können, falls nicht die vorzeitigen Kammersystolen rückläufig auch vorzeitige Vorhofsystolen auslösen. Letzteres kann nun auch längere Zeit hindurch der Fall sein, so dass eine rhythmische und beschleunigte aber retrograde Schlagfolge besteht.

An der Hand der Suspensionscurven ist es nicht schwer, trotz des unregelmässigen Charakters, die Hauptzacken der Elektrocardiogramme in Fig. 23 und 24 im Wesentlichen zu bestimmen. In Fig. 23 schlagen die Vorhöfe regelmässig; nur A6 ist vorzeitig und zwar rückläufig von der Kammer ausgelöst· Die Kammersystolen 1, 7 und 10 sind postextrasystolische Systolen; sie sind vom Vorhof her ausgelöst und kommen immer nach einer längeren Pause, der postextrasystolischen Pause. Im Elektrocardiogramm der Fig. 23 sind 1, 7, 10 auch diejenigen Herzschläge, welche mit einander die grösste Aehnlichkeit haben.

Die Kammersystolen 2—6 und 9 sind vorzeitige Kammerschläge; die zugehörigen Elektrocardiogramme sehen unter einander ziemlich verschieden aus; diese Verschiedenheit ist nicht so merkwürdig, wenn man bedenkt, dass auch die Systolen der zugehörigen Suspensionscurven des rechten Ventrikels und die Carotiscurven unter einander verschieden aussehen und dass die zahlreichen Beziehungen der Kammersystolen zu den Vorhofsystolen verschiedene sind, so dass es zu einer sehr wechselnden Interferenz der Actionsströme kommen kann.

In Fig. 24 sind die 4 ersten Schläge retrograde. Wir reproduciren hier nur das Ende der aufgenommenen Curve; die 4 genannten Schläge sind die letzten einer grossen Zahl ganz regelmässiger, aber retrograder Schläge; die Rückläufigkeit erkennt man an der zugehörigen Suspensionscurve Fig. XXIV. Nach jenen 4 Schlägen kommt eine Pause; dieser Pause folgt Systole 5, welche vom Vorhof ausgelöst ist; das zugehörige Elektrocardiogramm 5 sieht gerade so aus, wie 1, 7 und 10 in Fig. 23. Nach 5 folgen drei Schläge mit abnehmender Vorzeitigkeit von A, d. h. Kleinerwerden des Intervalles A—V bezw. P—R.

Fig. 25 und 26 zeigen den Alternans nach der Glyoxylsäureinjection; diese Curven wurden $1^1/_4$ Stunden nach Fig. 24 aufgenommen; zwischen Fig. 25 und 26 liegen nur 2 Minuten.

Das Auffallendste in diesen beiden Figuren ist der Alternans von T; T und t zeigen nicht nur starke Grössenunterschiede sondern auch bemerkenswerthe Formverschiedenheiten.



An den Suspensionscurven der rechten Kammer in Fig. XXV und XXVI erkennt man, dass t immer der kleinen, T der grossen Suspensionssystole angehört. Während die Carotiscurven der Fig. XXVI auch Alternans zeigen, fehlt derselbe in der Carotiscurve der Fig. XXV.

Zacke R, welche in Fig. 25 und 26 sehr klein ist, zeigt ebensowenig den Alternans, als Zacke Q und S.

P ist wieder deutlich gespalten.

Ueber die Ausprägung des Kammeralternans an den Kammerzacken des Elektrocardiogramms.

Der Kammeralternans kann sich sowohl an der Zacke R als auch an der Zacke T ausprägen und zwar in der Regel an R und T gleichsinnig, seltener gegensinnig, d. h. es gehört dann zu dem grossen R ein kleines t und zu dem kleinen r ein grosses T.

Oefter erscheint er nur an der Zacke T, während die Zacke R keinen Alternans aufweist; hingegen zeigte die Zacke R niemals allein den Alternans.

An der Zacke T kommt der Alternans stärker zum Ausdruck als an der Zacke R.

Alle diese Beobachtungen wurden, was noch besonders betont sei, bei Ableitung I (von den beiden Vorderpfoten) oder bei der Ableitung von der Brust gemacht, so dass es dahingestellt bleiben muss, ob man bei Ableitung II oder III noch principiell andere Ergebnisse erhalten hätte.

Ueber die Beziehung des Alternans im Elektrocardiogramm zu dem Alternans in den mechanisch registrirten Curven.

Mechanisch registrirt wurde in den oben besprochenen Versuchen die Action des Conusabschnittes der rechten Kammer und die durch die linke Kammer bedingten Druckpulse der Carotis.

Im Allgemeinen kam der Alternans an den mechanisch registrirten Curven deutlicher zum Vorschein als an den elektrisch registrirten Curven.

Es kann vorkommen, dass der Alternans im Elektrocardiogramm nicht nachweisbar ist, während ihn die mechanisch registrirte Curve deutlich zeigt. Allerdings wäre noch zu untersuchen, ob in einem solchen Falle der Alternans am Elektrocardiogramm nicht doch sichtbar würde, wenn man eine andere Ableitung vornehmen würde.

Der Alternans des Elektrocardiogramms und der Alternans der mechanisch registrirten Curven kann gegensinnig sein, insofern als der kleinen Erhebung der einen die grosse der anderen entspricht.

Diese Beobachtung wäre unverständlich, wenn beim Kammeralternans die kleine Systole dadurch zu Stande käme, dass alle Muskelfasern mit verminderter Energie in Action gerathen, d. h. totale Hyposystolie bestände.

Die Beobachtung wird aber verständlich, wenn wir annehmen, dass



dem Alternans Partialcontrationen zu Grunde liegen, was Gaskell[1]) für das Froschherz schon im Jahre 1882 vermuthete.

Heute ist dies aber keine Vermuthung mehr, denn im Jahre 1903 hat W. Trendelenburg[2]) an der ausgeschnittenen Froschherzspitze diese Vermuthung experimentell bestätigt, und ich[3]) habe 1908 am Säugethierherzen den experimentellen Beweis bringen können, dass die kleinere Systole auf einer partiellen Hypo- oder Asystolie der Kammern beruhen muss, wozu ich auf deductivem Wege hinzufügen konnte, dass es sich nicht um eine Hyposystolie, sondern um eine Asystolie handelt.

Jene Gegensinnigkeit der elektrischen und mechanischen Curve bringt uns hierfür also lediglich eine Bestätigung.

Der Umstand, dass die kleine Systole auf einer partiellen Asystolie beruht, genügt jedoch noch nicht zur vollen Erklärung der Gegensinnigkeit der mechanischen und elektrischen Curven.

Würden nämlich immer dieselben Theile der Kammern beim Alternans periodisch asystolisch, so würde sich jene Gegensinnigkeit noch nicht vollständig erklären lassen, während sie verständlich wird, wenn wir die Annahme machen, dass beim Alternans verschiedene Theile der Kammern zu verschiedener Zeit periodisch asystolisch werden können.

Mit Bezug auf die Gesammtmusculatur der Kammern würde in diesen Fällen bei jeder Systole des Alternans eine partielle Asystolie bestehen, während mit Bezug auf die periodisch asystolisch werdenden Theile der Kammermusculatur dies nicht gilt, denn diese Theile sind nur asystolisch zur Zeit der kleinen, nicht aber zur Zeit der grossen Systole.

Wohl aber könnte zur Zeit der grossen Systole dieses Kammerabschnittes ein anderer Kammerabschnitt Asystolie zeigen. Dies gehört nach meinen Untersuchungen am Säugethierherzen auch nicht mehr in den Bereich der Hypothese, denn ich habe bei gleichzeitiger mechanischer Verzeichnung der verschiedenen Abschnitte beider Kammern experimentell feststellen können, dass sich beim Kammeralternans in der That die verschiedenen Kammerabschnitte so verhalten können, dass zur Zeit der grossen Systole eines Theiles der Kammern ein anderer Theil der Kammern die kleine Systole aufweist und umgekehrt.

Jene Gegensinnigkeit der elektrischen und mechanischen Curve klärt sich also durch diesen Befund vollständig auf und bestätigt ihn gleichzeitig.

Das, was wir vom Herzen bei diesen Untersuchungen mechanisch registrirten, war, wie erwähnt, der Conusabschnitt der rechten Kammer und von der linken Kammer derjenige Abschnitt, welcher sich an der Austreibung des Blutes betheiligt.

Da diese beiden Abschnitte sich gegensinnig zu den beiden Ventrikelzacken des Elektrocardiogramms R und T verhielten, so geht nach dem

1) Philosoph. Transactions. 1882. Vol. 173. Part. III. p. 993.

2) Engelmann's Arch. f. Physiol. 1903. S. 271. (Siehe auch L. J. J. Muskens, Journ. of Physiol. Vol. 36. 1907.)

3) Deutsche med. Wochenschr. No. 15. 1908 und Münch. med. Wochenschr. No. 1. 1909.



Gesagten wohl daraus hervor, dass R und T nicht die Thätigkeit der genannten zwei Abschnitte des Herzens zum Ausdruck bringen.

Aus der weiter oben mitgetheilten Beobachtung, dass R und T keinen Alternans zeigen, während der Austreibungsabschnitt der linken Kammer Alternans aufweist, geht ebenfalls hervor, dass R und T nicht die Thätigkeit dieses Abschnittes wiedergeben.

Diese Beobachtungen veranlassen mich, im folgenden Kapitel etwas näher auf die Bedeutung der Ventrikelzacken einzugehen.

Bemerkungen über die Bedeutung der Ventrikelzacken im Elektrocardiogramm.

Auf Grund der anatomischen Befunde von Tawara[1]) und auf Grund meiner[2]) physiologischen Ergebnisse über den Beginn der Papillarmuskelaction sind wir jetzt wesentlich besser als früher darüber orientirt, wo die Kammeraction beim Säugethierherzen beginnt. Während man bisher bezüglich der Frage uneinig war, ob die Erregung an der Kammerbasis oder Kammerspitze ihren Anfang nimmt (Waller und Reid, Bayliss und Starling, Schlüter-Langendorff) wissen wir jetzt, dass die Kammeraction weder an der Basis noch an der Spitze beginnt, sondern dort, wo die Endausbreitungen des Atrioventricularbündels mit der Musculatur der Kammerinnenwand zuerst in Verbindung treten, d. i. im Wesentlichen das Papillarmuskelsystem.

Aus dem Elektrocardiogramm erfahren wir über diesen Ausgangsort der Kammeraction nichts. Das muss betont werden gegenüber anderen Auffassungen. Aus dem Elektrocardiogramm schloss man, dass (bei Ableitung I) die Erregung an der Basis beginnt, wenn die erste Kammerzacke die R-Zacke ist, bezw. an der Spitze beginnt, wenn die erste Kammerzacke die Q-Zacke ist. Nachdem wir aber jetzt wissen, dass das Papillarmuskelsystem zuerst erregt wird, können wir sagen, dass die erste Kammerzacke mit dem Papillarsystem etwas zu thun haben wird, wenn die Kammern auf dem Wege des Atrioventricularbündels in Erregung versetzt werden.

Letzteres trifft für die Zacke R zu, wenn bei Ableitung I R die erste Zacke ist; ist Q die erste Zacke, dann muss man consequenterweise Q mit der Action des Papillarsystems in Beziehung setzen, denn mit letzterem kann man im Kammerabschnitt des Elektrocardiogramms immer nur den Anfangstheil in Verbindung bringen, vorausgesetzt, wie erwähnt, dass die Kammern auf dem Wege des Atrioventricularbündels zur Action angeregt werden. Die Meinung Nicolai's, der nur die R-Zacke mit dem Papillarsystem in Beziehung setzt, scheint mir demnach zu eng gefasst zu sein.

Dass das Kammerelektrocardiogramm an sich uns ohne jene Kenntniss von dem Actionsbeginn der Papillarmuskeln keinen Aufschluss über die Action der letzteren giebt, geht schon, was nicht genügend beachtet worden ist, daraus hervor, dass das Elektrocardiogramm des Frosches dem der Säugethiere principiell gleicht, das Froschherz aber

1) Das Reizleitungssystem des Säugethierherzens. H. Fischer. Jena 1906.

2) Pflüger's Archiv. Bd. 126. Jan. 1909.



keine Papillarmuskeln besitzt, worauf ich schon bei anderer Gelegenheit aufmerksam gemacht habe und zwar nicht nur dieser Verschiedenheit wegen, sondern auch um daran zu erinnern, dass das Froschherz einkammerig, das Säugethierherz zweikammerig ist.

Bei Ableitung I kann, wie bekannt, bei Menschen oder Säugethieren das Kammerelektrocardiogramm mit der aufwärts gerichteten R-Zacke oder mit der abwärts gerichteten Q-Zacke beginnen. Im ersten Falle (bei Ausbildung einer R-Zacke), meint Einthoven[1]), gelangt die Erregung „nach näher der rechten Kammer und der Herzbasis liegenden Stellen", im zweiten Falle (bei Ausbildung einer Q-Zacke) „an eine nahe der Spitze oder der linken Kammer liegenden Stelle".

Die Beziehung dieser Zacken auf die rechte bezw. linke Kammer erscheint mir noch recht hypothetisch.

Auch hier dürfen wir nicht vergessen, dass wir alle Kammerzacken, wovon ich mich überzeugt habe, auch beim einkammerigen Froschherzen beobachten können, woraus hervorgeht, dass es zur Erklärung dieser Zacken nicht zweier Kammern bedarf. Fernerhin dürfen wir auch der zur Körperachse schiefen Lage des Herzens beim Menschen keine zu grosse Bedeutung zuschreiben, denn wenn man sich aus der Rückenlage in die linke Seitenlage begiebt, weichen die in beiden Lagen gewonnenen Elektrocardiogramme, wovon ich mich überzeugt habe, principiell gar nicht von einander ab. In der linken Seitenlage sind die Zacken nur kleiner, als in allen übrigen Lagen (Rückenlage, rechte Seitenlage, Bauchlage oder im Stehen), besonders ausgesprochen an R und T, weniger an P.[2])

Ausserdem sei bemerkt, dass in meinen Versuchen am Hunde mit geöffnetem Thorax das Herz mit seiner Längsachse fast genau in der Längsachse des Körpers lag; trotzdem erhält man bei Ableitung I recht grosse Elektrocardiogramme. Uebrigens hat Einthoven auf S. 528 schon darauf aufmerksam gemacht, dass man von den beiden Vorderpfoten im Gegensatz zur Darstellung Waller's ein deutliches Elektrocardiogramm erhält.

Löst man an der rechten Kammerbasis oder linken Kammerspitze eine Extrasystole aus, so geht bekanntlich, wovon ich mich auch überzeugt habe, im ersten Falle die erste Kammerzacke aufwärts, im zweiten Falle abwärts. Dasselbe kann man aber auch erhalten, wenn man an dem einkammerigen Froschherzen Basis oder Spitze des Ventrikels reizt. Also auch hier ist allem Anschein nach für das Aufwärts- oder Abwärtsgehen der ersten Kammerzacke Basis und Spitze und nicht die rechte oder linke Seite maassgebend.

Aus diesen Bemerkungen geht hervor, dass es noch weiterer experimenteller Untersuchungen darüber bedarf, ob es möglich ist, dem

1) Pflüger's Archiv. Bd. 122. S. 577. Mai 1908.

2) Einthoven und K. de Lint gaben auf Grund ihrer Untersuchungen mittels des Capillarelektrometers im Jahre 1900 folgendes auf S. 154 an: „Legt man sich wagerecht hin und wälzt man sich von der rechten auf die linke Seite, so werden bei Stromableitung von den beiden Händen alle Spitzen des Elektrocardiogramms — zumal die Spitzen P und Q — kleiner, mit Ausnahme der Spitze S."



Kammerelektrocardiogramm seinen rechtsseitigen oder linksseitigen Entstehungsort zu entnehmen, sei es, dass es sich um eine Kammerextrasystole, sei es, dass es sich um eine auf dem Wege des Atrioventricularbündels ausgelöste Kammersystole handelt. Im letzteren Falle dürfte es unter entsprechenden Umständen wohl vorkommen, dass die Kammerwand auf dem Wege des einen Schenkels des Bündels etwas eher erregt wird, als auf dem Wege des anderen Schenkels, oder die Kammern nur auf dem Wege des einen Schenkels in Erregung versetzt werden, wenn der andere Schenkel nicht functionirt.

Aufnahme von Elektrocardiogrammen bei Versuchen, in denen man einmal den rechten, das andere Mal den linken Schenkel des Atrioventricularbündels durchschneidet, dürften über die Genese des normalen Kammerelektrocardiogramms Aufklärungen geben, wie auch Versuche, in denen man Elektrocardiogramme aufnimmt, während man die Kammern von einem Papillarmuskel der einen oder anderen Kammer aus in Erregung versetzt.

Es wäre ferner zu prüfen, ob sich das Elektrocardiogramm wesentlich ändert, wenn man statt eines Papillarmuskels zwei Papillarmuskeln derselben Kammer gleichzeitig in Erregung versetzt.

Alle diese Versuche hoffe ich in nächster Zeit in Angriff nehmen zu können. Die letztgenannten Versuche wird man zweckmässig auch in der Hinsicht zu variiren haben, dass man zwei Papillarmuskeln derselben Kammer nicht vollkommen gleichzeitig, sondern successiv, wenn auch in sehr kleinen Intervallen in Erregung versetzt, besonders um zu sehen, wie gross eventuell das Intervall sein kann, ohne dass eine markante Aenderung des Elektrocardiogramms eintritt, gegenüber jenen, bei denen die beiden Papillarmuskeln gleichzeitig gereizt werden. Diese Versuche werden auch lehren, in wie weit man aus dem Kammerelektrocardiogramm entnehmen kann, ob die beiden Kammern (Aehnliches gilt von den Vorhöfen) bezw. Theile derselben ihre Action mehr oder weniger gleichzeitig beginnen.

Der Umstand, dass das Zweikammerelektrocardiogramm des Menschen und der Säugethiere principiell mit dem Einkammerelektrocardiogramm des Froschherzens übereinstimmt, spricht dafür, dass normaler Weise beim Menschen und den Säugethieren in der Regel die beiden Kammern (wie auch die beiden Vorhöfe) so gut wie gleichzeitig zu schlagen beginnen.

Ich betone dies hier auch, weil in der letzten Zeit in einer nach meiner Meinung übertriebenen Weise öfters von dem schon normaler Weise vorhandenen Disynchronismus des rechten und linken Herzens die Rede war.

Meine experimentellen Erfahrungen über den Kammeralternans haben uns gezeigt, dass das Kammerelektrocardiogramm zur Zeit einer partiellen Asystolie der Kammern principiell ebenso aussehen kann, wie zur Zeit der normalen Systole. Dies gilt von der Zacke R wie T. Es ist das auch verständlich.

R (bezw. Q) entspricht dem Actionsbeginn, T dem Actionsende der Kammern. Ob nun die zu Beginn oder die am Ende in Action tretende Kammermusculatur in toto oder partiell erregt wurde, das



braucht keine principielle Aenderung des Elektrocardiogramms zu bewirken. R und T kann hierbei eine Grössenänderung aufweisen, aber die Form kann dieselbe bleiben.

Aus der alternirenden Grösse der R-Zacke beim Herzalternans können wir auf Grund der oben erfolgten Ausführungen und auf Grund meiner experimentellen Erfahrungen wohl sagen, dass ein Alternans der R-Zacke soviel bedeutet, als ein Alternans des Papillarsystems (beim Säugethierherzen), d. h. mit anderen Worten eine partielle Asystolie des Papillarsystems; wir können aber aus der Grösse der R-Zacke im Allgemeinen nicht ersehen, ob sich das ganze Papillarsystem bethätigt oder wie stark es in Action tritt.

Dasselbe dürfte im Allgemeinen auch für die Zacke T gelten. Von der Zacke T können wir bis jetzt bezüglich der in Betracht kommenden Musculatur nur sagen, dass sie mit jener Musculatur etwas zu thun haben wird, die am Ende der Kammeraction in Thätigkeit ist, gleichgültig zunächst, ob jene Muculatur am Ende der Kammeraction noch in Thätigkeit ist oder erst in Thätigkeit tritt[1]).

Nur das können wir auf Grund meiner oben angeführten Versuche behaupten, dass, wie die Zacke R, so auch die Zacke T (bei Ableitung I) weder mit der Action des Conusabschnittes der rechten Kammer noch mit der Action der Austreibungsmusculatur der linken Kammer etwas zu thun hat, ein Befund, der zwar bezüglich der R-Zacke nicht verwunderlich ist (da sie, wie erwähnt, dem Actionsbeginn der Kammer entspricht), wohl aber bezüglich der Zacke T, denn wenn auch T nicht mit dem Beginn der Austreibungszeit beginnt, so fällt T doch gegen das Ende der Austreibungszeit, womit auch, wie man meinen sollte, die Action der Kammern ihr Ende erreicht.

Wenn wir nun auch noch nicht den Theil der Kammermusculatur bezeichnen können, mit dessen Action die Zacke T etwas zu thun hat, so können wir doch mit grosser Wahrscheinlichkeit sagen, dass wir auch aus der Grösse der Zacke T im Allgemeinen nicht ersehen können, ob die ganze Musculatur, oder, wenn dies der Fall ist, wie stark sie in Action tritt.

Es bestätigt somit auch die vorliegende Untersuchung die in meiner letzten Mittheilung über das Elektrocardiogramm gemachte Angabe, dass die Grösse des Kammerelektrocardiogramms uns nicht immer entsprechenden Aufschluss über die Grösse bezw. Kraft der Kammersystole giebt.

Ueber die Spaltung bezw. Verdoppelung der Zacken des Elektrocardiogramms.

In meiner letzten Mittheilung habe ich vom Hund bei Vagusreizung zwei P-Zacken abgebildet und besprochen, von denen die eine Zacke den Eindruck einer Vorzacke machte. Bezüglich der Erklärung liess ich die

1) Die grosse Variabilität der T-Zacke, so der Umstand, dass sie leicht negativ wird, scheint mehr für eine restirende als für eine neueinsetzende Muskelaction zu sprechen.



beiden Möglichkeiten offen, dass sie dem Venensinus und dem rechten Vorhof oder dem rechten und linken Vorhof entsprechen.

Auf Grund meiner weiteren Erfahrungen halte ich die zweite der angeführten Möglichkeiten für die wahrscheinlichere. Zweizackigkeit von P ist zu sehen in Fig. 10 und 12 vom Hund, in Fig. 19 von der Katze, und in allen Figuren (21—26) vom Kaninchen; nur Fig. 19 ist bei Vagusreizung gewonnen worden; wenn ich in diesem letzteren Falle die zweite Erhebung als P_2 bezeichnet habe, so geschah dies nur vermuthungsweise, denn sichergestellt ist es hier so wenig als in den anderen Fällen und man könnte gerade in diesem Falle einwenden, dass P_2 so abgerundet, nicht spitzig ist; dies könnte aber hier vielleicht mit der Vagusreizung in Zusammenhang stehen, und eine andere Erklärung, als P_2 auf den linken Vorhof zu beziehen, weiss ich vorläufig nicht; sie scheint mir die nächstliegende zu sein.

In den anderen angeführten Fällen ist es gewiss weniger zweifelhaft, die Zweizackigkeit auf die successive Action des rechten und linken Vorhofes zu beziehen.

Am Kammerelektrocardiogramm habe ich in dem zuerst angeführten Versuche vom Hund Zweizackigkeit in den Fig. 4—9 und in Fig. 11 beobachtet. In allen diesen Fällen schlug das Herz retrograd, während in allen Figuren 1—3, 10, 12 und 13, in denen das Herz rechtläufig schlug, die Zweizackigkeit fehlte.

Der Ausdruck Zweizackigkeit scheint für die Fig. 5, 6 und 8 zu viel zu sagen, und man würde dieselbe in diesen Figuren auch nicht leicht erkennen, wenn wir nicht die fortlaufende Beobachtungsreihe hätten und wenn nicht die Erscheinung immer nur bei der retrograden Schlagfolge zu sehen wäre.

Das Intervall der beiden R-Zacken beträgt in Fig. 4 — 0,034, in Fig. 7 — 0,041, in Fig. 9 — 0,047, d. h. es wird das Intervall hier immer grösser, je tiefer unten am absteigenden Schenkel der ersten R-Zacke die zweite beginnt.

Wodurch ist diese zweite R-Zacke bedingt? Jedenfalls durch eine später als zur Zeit der ersten R-Zacke einsetzende Muskelaction.

Als Erklärungsmöglichkeiten seien folgende erwähnt:

Der Ausgangspunkt der Erregung ist in diesen Fällen immer die Kammer und zwar, nach unseren bis jetzt vorliegenden Kenntnissen, mit grosser Wahrscheinlichkeit das Bündelsystem. Geht nun die Erregung nicht vom ungetheilten Atrioventricularbündel aus, sondern von einem der Schenkel oder von den Verzweigungen des Schenkels, dann wäre es verständlich, dass die Erregung entweder an der anderen Kammer oder an anderen Abschnitten derselben Kammer später einsetzt. Jene Zweizackigkeit liesse sich jedoch auch so erklären, dass die Erregung vom ungetheilten Bündel ausgeht aber entlang des einen Schenkels oder auch nur seiner Verzweigungen eine Leitungsverzögerung eingetreten ist. Gegen diese zweite Möglichkeit spricht aber, dass bei rechtläufiger Schlagfolge die Zweizackigkeit fehlte.



Bemerkungen über die Latenzzeit der Kammern und über die Ueberleitungszeit.

Im Folgenden sei noch auf einige Punkte aufmerksam gemacht, die weiterer Bearbeitung bedürfen.

1. Kraus und Nikolai haben in der Berliner klin. Wochenschr., No. 25, 1907, angegeben, dass die Latenz des Herzmuskels etwa 0,06 Sek. beträgt, d. h., dass die mechanische Reaction der Herzkammern des Hundes erst 0,06 Sek. nach der elektrischen einsetzt. Diese Latenzzeit ist eine auffallend grosse. Zur Erklärung ihrer Grösse könnte vielleicht folgender Umstand mit in Betracht kommen:

Wie wir jetzt wissen, beginnt normaler Weise die Kammeraktion in der Gegend der Papillarmuskeln. Würde man nun bei gleichzeitiger Aufnahme des Elektrocardiogramms einen Papillarmuskel, statt, wie es gewöhnlich geschieht, die Kammerbasis oder Kammerspitze suspendiren, so würde man vielleicht eine etwas kürzere Latenzzeit erhalten, denn die Erregung braucht einige Zeit, um von der Gegend der Papillarmuskeln zu den übrigen Herzabschnitten zu gelangen.

2. Es ist mir aufgefallen, dass in jenen Fällen, in denen das Hundeherz (in dem zuerst besprochenen Versuche) retrograd schlug, das Intervall R-P viel länger war als das Intervall P—R bei rechtläufiger Schlagfolge von Vorhof und Kammer.

An den Suspensionscurven des rechten Herzohres und des Conusabschnittes der rechten Kammer war jedoch kein in Betracht kommender Intervallunterschied zwischen A—V und V—A vorhanden. Beide Intervalle betrugen etwa 0,1 Sek.; so auch P—R, während R—P etwa um die Hälfte länger war. Auf diese Thatsache, wie auch auf einige andere die Ueberleitungszeit betreffende Punkte hoffe ich in einer späteren Mittheilung zurückzukommen.

Zur Erklärung der Abbildungen auf Tafel IV—IX.

Fig. 1—26 sind Elektrocardiogramme und zwar 1—13 von einem Hund, 14—15 von einem zweiten Hund, 16—20 von einer Katze und 21—26 von einem Kaninchen. Die gleichzeitig mechanisch aufgenommenen Curven (Suspensionscurve vom rechten Vorhof (A) und rechten Ventrikel (V) sowie Druckcurve der Carotis (C)] sind mit den gleichen Zahlen in römischen Ziffern (IV—XI, XIII, XXIII—XXVI) bezeichnet. Die Zeit ist immer in $^1/_5$ Sek. durch ein Chronoskop von Jaquet markirt worden. Alle Abbildungen sind von links nach rechts zu lesen. Im Uebrigen sei auf den Text verwiesen.



XXVII.

Aus dem Institute für experimentelle Pathologie der deutschen Universität in Prag (Vorstand: Prof. Dr. H. E. Hering).

Ueber mechanische unblutige Hervorrufung von Albuminurie und Erzeugung von Nephritis bei Kaninchen.

(I. Mittheilung.)

Von

Prof. Dr. **Rudolf Fischl** (Prag).

Die durch ein auf dem XVI. internationalen medicinischen Congresse zu Budapest über orthotische (lordotische) Albuminurie erstattetes Referat veranlasste intensivere literarische Beschäftigung mit diesem Gegenstande bewog mich, die Bedingungen zu studiren, unter welchen bei Kaninchen auf rein mechanischem Wege, ohne blutige Eingriffe, Albuminurie und ihre eventuellen Consequenzen erzeugt werden können.

So zahlreich die Arbeiten über Hervorrufung von Eiweissharnen durch diverse blutige Operationsmethoden sind, ich erinnere, um nur die wichtigsten zu erwähnen, an die Unterbindung der Aorta oberhalb des Abganges der Nierenarterien (Robinson, Meyer, Frerichs, Munk, Senator), oder Verengerung ihres Lumens unterhalb der Nieren (Zielonko), Ligatur oder Abklemmung der Arteria renalis (Hermann, Overbeck, Ribbert, Litten u. A.), complete oder unvollständige Unterbindung der Nierenvene (Posner, Weissgerber-Perls, Verhoeve, Bamberger, Charcot, J. Singer etc.), Durchschneidung der Nierennerven (Müller, Claude Bernard, Hermann, Hugonnard-Lépine, Capitan u. A.), Reizung oder Durchtrennung des Hals- oder Brustmarkes (Schiff, Correnti, Capitan), Piqûre am Boden der Rautengrube (Claude Bernard), Reizung verschiedener Grosshirnpartien (Schiff, Ollivier, Brown-Séquard) oder der Kleinhirnoberfläche (Capitan), Reizung oder Durchschneidung des Nervus ischiadicus oder des Nervus cruralis (Correnti, Capitan), Ligatur des Ureter (Ponfick-Meissner, Posner, Charcot-Gombault, Strauss-Germont), so spärlich fliessen die Angaben über Albuminurie nach unblutigen Eingriffen.

Allerdings haben schon einzelne in oben erwähnter Richtung arbeitende Experimentatoren darauf hingewiesen, dass nicht immer die Operation



als solche, sondern mitunter schon ihre vorbereitenden Akte das Auftreten von Eiweiss zur Folge haben. So sagt zum Beispiel Litten, es genüge bei Kaninchen die Bauchwand zu incidiren, das Peritoneum einzuschneiden und die Wunde sofort zu nähen, um sie albuminurisch zu machen, und ebenso beobachteten Castaigne und Rathéry nach einfacher Laparotomie das Auftreten von Eiweiss im Harn. In gleicher Weise äusserten sich Autoren, welche die Durchschneidung der Nerven im Nierenhilus vornahmen; so machte zum Beispiel Knoll die Wahrnehmung, dass die Albuminurie sich noch vor Durchschneidung der Nerven einstelle und wahrscheinlich von dem allgemeinen Trauma und nicht von der Splanchnicusläsion abhängig sei.

Als ganz merkwürdige Ergebnisse, welche den Uebergang zu den gleich zu besprechenden Methoden der Albuminurieerzeugung bilden, seien hier die Angaben von Wolkenstein, Feinberg und Fiori angeführt, die bei Kaninchen nach diffuser Elektrisation mit starken faradischen Strömen Eiweissharnen mit oder ohne Cylinder im Urin constatiren konnten. Und noch eigenthümlicher klingen die Angaben von Capitan, der durch intensive sensorielle Erregungen, wie Reizung des Acusticus durch Revolverschüsse, des Opticus durch mit der Lupe ins Auge geworfenes Sonnenlicht, des Olfactorius durch Ammoniakdämpfe, bei Kaninchen mehr oder minder lange bestehende Albuminurie mit oder ohne Formelemente im Harn hervorrief.

Das Studium der Aetiologie der orthotischen (lordotischen) Eiweissausscheidung hat gleichfalls experimentelle Untersuchungen veranlasst, die schon besser in den Rahmen der von mir selbst geplanten Methodik passen. So konnte Courcoux bei Hunden und Kaninchen durch einfaches Aufstellen derselben innerhalb drei Viertelstunden Albuminurie und Oligurie erzeugen, welche beiden Erscheinungen sich rasch wieder verloren; dabei erwiesen sich Hunde als empfindlicher. Die histologische Untersuchung der Nieren eines drei Stunden lang aufrecht gestandenen Hundes ergab in den dunklen aber nicht vergrösserten Organen keine Zeichen von Stauung, hingegen Vacuolisirung im Bereiche der Zellen der gewundenen Harnkanälchen, welche der Autor als Secretionssymptom deutet.

Bei Davernier findet sich die Angabe, es gelinge durch verticale Suspension, ob mit dem Kopfe nach oben oder unten wird nicht gesagt, Hunde und Kaninchen albuminurisch zu machen.

Vire konnte bei Hunden, welche nach blossem Aufgebundensein auf dem Spannbrett auch nach 15 Minuten kein Eiweiss zeigten, durch Aufrechtstellung mit frei beweglichem Kopfe nach fünf Minuten wenige Tropfen eines eiweissfreien Harns gewinnen; dann trat Anurie ein, welche während der ganzen halbstündigen Dauer des Versuches anhielt. Gegen Schluss des Experimentes wurden die Thiere unruhig, zeigten beschleunigte Herzaction, unregelmässige Athmung und nervöses Zittern. Nach Verbringung in die normale Position dauerte die Anurie noch eine Viertelstunde, dann liessen sich einige Tropfen Harn sammeln, der deutliche Eiweissreaction zeigte. Diese Albuminurie war nach einer halben Stunde geringer, nach einer Stunde völlig geschwunden. Bei Verbringung der



Thiere in geneigte Position (in einem Winkel von 45°) kam es weder zu Anurie noch zu Eiweissausscheidung. Die an Kaninchen vorgenommenen Versuche führten zu analogen Resultaten.

A. Seelig, welcher das Zustandekommen von Albuminurie nach Thoraxcompression, im Sinne der von seinem Lehrer Schreiber an Menschen gemachten Erfahrungen, bei Thieren experimentell studirte, machte die Beobachtung, dass schon der Druck auf den Brustkorb beim Einfangen der Thiere und beim Hantiren mit denselben, sowie unvorsichtiges Aufbinden geringe Eiweissausscheidung zur Folge haben könne. Die Ergebnisse seiner Compressionsversuche sind kurz folgende: durch Gummibindeneinwicklung des Thorax, die so weit getrieben wurde, dass sich die Thiere noch ohne sichtliche Athembeschwerden frei bewegen konnten, wurde innerhalb frühestens vier und längstens zwanzig Minuten Albuminurie erzeugt. Dann löste Seelig die Binde, liess die Thiere noch $1^1/_2$ bis 2 Stunden frei herumlaufen und tödtete sie hierauf mit Chloroform oder nahm ihnen in Chloralnarkose die Nieren heraus. An denselben war makroskopisch nichts zu sehen; histologisch fand sich starke Abhebung der Bowmann'schen Kapseln von den Gefässknäueln und Erfüllung des halbmondförmigen Raumes mit einer fein granulirten Masse, die auch in den gewundenen Harnkanälchen, den Henle'schen Schleifen und den Tubuli recti oft nachzuweisen war und aus coagulirtem Eiweiss bestand. Wurden die Thiere noch während der Compression getödtet, so war das Eiweiss fast nur innerhalb der Glomeruluskapsel vorhanden und der Urin in der Blase enthielt kein Albumin. Bei der ersterwähnten Gruppe von Kaninchen bestand starke Dilatation und Füllung der Capillaren, welche bei den letztgenannten vermisst wurde.

Blutdruckbestimmungen ergaben nach Anziehen der Gummibinde rasches Sinken desselben, das nach 25—30 Pulsen sistirte, worauf die mittlere Druckhöhe constant blieb, bis sie sich, nach rascher Lösung der Compression durch einen Scheerenschlag, schnell zum Anfangswerthe steigerte. Seelig nimmt diese Blutdruckerniedrigung als Ursache der Albuminurie an.

Mit Lordosirung arbeiteten Jehle und Nothmann. Ersterer brachte Hunde und Kaninchen in extreme Lordose und fing den Harn auf. Er bezeichnet selbst seine Resultate als nicht einwandfrei, fand jedoch mehrmals deutliche Albuminurie und einmal reichliche Erythrocyten im Sediment. Nothmann konnte nach blosser Fesselung der Thiere in Rückenlage keine Eiweisssecretion erzielen, während dies nach starker Lordosirung stets gelang. Mehrfach zeigten die Thiere Auskühlung der Extremitäten, gesteigerte Reflexe an den Hinterpfoten und Parese derselben, was er mit Stauung in der hinteren Körperhälfte in Relation bringt. Ueber meine briefliche Anfrage war Nothmann so freundlich, mir sein Vorgehen näher zu schildern. Er liess die Thiere vor dem Versuche hungern, nachdem er vorerst den trüben salzreichen Harn mittels Katheters aus der Blase entleert hatte. Nach zwei- bis dreitägiger Wasserdiät wurde nochmals katheterisirt und die Blase mit physiologischer Kochsalzlösung ausgespült, von der ein Theil zurückgelassen wurde, um den Urin zu verdünnen. Dann erfolgte die Lordo-



sirung, während welcher das Thier gut zugedeckt und in der Nähe des Ofens gehalten wurde. In dem nach beendeter Lordosirung mittels Katheters gewonnenen Harn liess sich der mit Essigsäure in der Kälte ausfällbare Eiweisskörper nachweisen. Detaillirtere Angaben über den sonstigen Verlauf der Experimente und über eventuelle mikroskopische Urinbefunde bringt dieser Autor nicht.

Die von Menge, Kuttner, Schreiber und Anderen entdeckte renalpalpatorische Albuminurie beim Menschen, welche darin besteht, dass Druck oder Massage mit den Fingern auf eine verlagerte aber auch auf normal situirte Nieren zu Eiweisssecretion und Ausscheidung von Formelementen führt, gab J. Cohn und A. Seelig Anlass zu entsprechenden Versuchen an Thieren. Der erstgenannte Autor war durch Umgreifen und Massage der Nieren bei Kaninchen nicht in der Lage, sie albuminurisch zu machen, der zweitgenannte hatte stets positive Erfolge aufzuweisen. Der Eintritt der Albuminurie erfolgte frühestens zehn Minuten nach Ausübung eines leichten (1—2 Minuten dauernden) Druckes, ihre Intensität war eine verschiedene, ihre Dauer betrug meist eine Stunde. Mikroskopisch fanden sich im Harn einzelne Epithelien und zahlreiche Erythrocyten, während Leuko- und Lymphocyten sowie Cylinder stets vermisst wurden. Nahm Seelig die Nieren sofort nach der palpatorischen Compression heraus, und behandelte sie nach der Posner'schen Kochmethode, so constatirte er in Gefrierschnitten deutliche Lymphstauung im Bereiche der Rinde und hier und da Eiweissanhäufung im Bowman'schen Kapselraum. Wurden die Nieren erst eine Viertelstunde nach Sistirung der Palpation entfernt, so trat die Lymphstauung gegenüber der Eiweisssecretion in den Hintergrund. Bei nach einer halben Stunde post compressionem erfolgter Herausnahme der Nieren ergab die histologische Untersuchung einen dem an erster Stelle geschilderten ziemlich analogen Befund. Auf Grund dieser Resultate nimmt Seelig Lymphstauung und Uebertritt von Serum in die Harnwege, daneben jedoch auch Gefässzerrung mit consecutiver Stromverlangsamung und Druckerniedrigung als Ursachen der Albuminurie an.

Es wäre endlich noch eine Angabe von Orth zu erwähnen, der gelegentlich einer Discussion über das Wesen des Morbus Brightii in der pathologischen Gesellschaft (Meraner Tagung) auf die traumatische Entstehung mancher Fälle von Schrumpfniere hinwies und sich dahin äusserte, er besitze Kaninchennieren mit Schrumpfung, welche durch manuelle Quetschung (subcutan) zu Stande gekommen sei.

Ueberblicken wir diese nicht gerade sehr reiche literarische Ausbeute, so müssen wir sagen, dass die verschiedensten und in ihrem Wesen disparatesten Eingriffe, von unzartem Anfassen, sensiblen Reizen und Stellungsanomalien angefangen bis zu den diversesten Operationen, im Stande sind, bei Thieren Albuminurie hervorzurufen.

Mich persönlich haben in erster Reihe und in Rücksicht auf die Frage von der Entstehung der orthotisch-lordotischen Eiweisssecretion die rein mechanischen ohne jedes chirurgische Trauma wirkenden, Manipulationen interessirt, und beschränkte ich mich bei meinen eigenen Versuchen ausschliesslich auf solche. Auch bei einer derartigen Restriction

ergab sich jedoch eine Menge von Varianten, so dass die Arbeit über ihren ursprünglich beabsichtigten Zweck, mein Referat zu ergänzen, stark hinauswuchs und auch jetzt noch nicht vollkommen beendet ist, zumal die in den letzten Wochen immer schwieriger werdende Beschaffung geeigneten Thiermaterials zu ihrem vorläufigen Abbruch nöthigte. In voller Erkenntniss der noch bestehenden Lücken behalte ich mir daher vor, dieselben in einer späteren Publication auszufüllen.

Zunächst will ich einige allgemeine Bemerkungen über die Technik der Versuche vorausschicken. Es wurde ausschliesslich an Kaninchen gearbeitet, da Hunde als besonders empfindlich gegen derartige Eingriffe bekannt sind und oft auch spontane Albuminurie zeigen, was beides bei den ersterwähnten Thieren nicht der Fall ist. Es gelangten nur erwachsene Kaninchen männlichen Geschlechtes zur Verwendung, weil der Katheterismus bei ihnen leichter und sicherer gelingt als bei weiblichen Individuen, bei denen, wie ich mich mehrfach überzeugen konnte, ein Hineingelangen in die Scheide und Uterushöhle kaum vermieden werden kann. Als Katheter verwendete ich solche aus weichem Material (sogenannte Nélaton-Katheter engen Kalibers), welche in 0,2 prom. Sublimatlösung aufbewahrt und vor dem Gebrauch sorgsam ausgedrückt und abgetrocknet wurden. Zum Einfetten benutzte ich feste oder flüssige Vaseline und Vegetalin (aseptische Katheterschmiere nach O. Zuckerkandl). In einer Reihe an Versuchen wurde der Katheterismus in streng aseptischer Weise vorgenommen, doch zeigte sich bald, dass Kaninchen in Bezug auf Blaseninfectionen nicht sehr empfindlich sind (wir hatten niemals Gelegenheit, den Befund einer artificiell erzeugten Cystitis zu constatiren), weshalb in der Regel der bequemere und raschere Weg der Sublimatdesinfection gewählt wurde.

Selbstverständlich gelangten nur solche Thiere zur Verwendung, bei denen der zu Beginn des Versuches mit dem Katheter entleerte Harn sich als absolut eiweissfrei erwies. Während der Dauer der Beobachtung war jedes Kaninchen in einem separaten Käfig untergebracht.

Bezüglich der Fütterung kam ich zu dem Ergebniss, dass sich Grünfutter für solche Versuche nicht besonders empfiehlt, da es wohl die Diurese steigert und die Thiere ziemlich widerstandsfähig macht, der producirte Harn jedoch einen so hohen Salzgehalt aufweist, dass er oft, trotz Verdünnung und wiederholten Filtrirens, nicht klar zu bekommen ist. Auch das Hungernlassen der Thiere, wie es Nothmann anräth, erwies sich nicht als practisch, indem ihre Resistenzfähigkeit dadurch oft entschieden leidet, so dass schon relativ leichte und kurzdauernde Eingriffe sie albuminurisch machen können. Um die Experimente nicht unnütz zu compliciren und den Katheter nicht zu oft einführen zu müssen, wurde auch von einer vorherigen Blasenspülung und nachherigen Kochsalzauswaschung derselben Abstand genommen. Wir liessen also die Thiere gewöhnlich bei Hafer und reichlicher Wasserzufuhr, wonach der Urin zwar concentrirter ist und mitunter direct gelatinöse Consistenz zeigt, sich jedoch bei entsprechender Verdünnung mit destillirtem Wasser vor der Filtration vollständig klären lässt und zur Anstellung der Proben als völlig geeignet erweist.



Der Eiweissnachweis geschah, um auch den in der Kälte mit Essigsäure fällbaren Körper constatiren zu können, mittels Essigsäure und Ferrocyankali, die beide in zehnprocentiger Concentration zur Verwendung gelangten. Wo der Harn zu dick oder zu spärlich war, wurde er, wie schon erwähnt, vor Anstellung der Probe mit entsprechend viel destillirtem Wasser verdünnt und dann erst filtrirt. Das Resultat der Probe, welche übrigens in der grössten Mehrzahl der Versuche durch mikroskopische Untersuchung des unverdünnten Urins ergänzt wurde, galt nur dann als positiv, wenn unmittelbar nach dem Zusatz der Reagentien eine deutliche wolkige oder flockige Trübung auftrat, während Opalescenz oder erst nach längerem Stehen sich einstellende Trübungen, wie sie auch unter normalen Verhältnissen vorkommen, ausser Betracht gelassen wurden. Uebrigens hatten wir ja in dem mikroskopischen Befunde eine werthvolle Controlle.

Die nach Beendigung des Versuches zu erhaltende Harnmenge war mitunter so gering, dass sie nur das Lumen des Katheters füllte; in solchen Fällen wurde ein Tropfen zur mikroskopischen Untersuchung verwendet, während der allenfallsige Rest, stark mit Wasser verdünnt, zur Vornahme der Reaction diente.

Begreiflicher Weise wurde nicht zu jedem Experiment ein frisches Thier genommen, zumal dieselben zu keinerlei anderen Versuchen dienten, sondern nach mehrtägigem oder noch längerem Intervall kam das eine oder andere Kaninchen wieder an die Reihe, vorausgesetzt, dass es beim ersten Katheterismus nach dem Aufspannen eiweissfreien Harn hatte. Im gegentheiligen Falle, der, wie später ausführlich mitgetheilt werden soll, sich wiederholt ereignete, wurde es von den anderen Thieren separirt und continuirlich beobachtet, wobei zeitweilige Harnuntersuchungen den Fortbestand oder die Sistirung der Albuminurie und ihrer Folgen ergaben. Niemals gelangten Thiere, die eine länger als 24 Stunden dauernde Eiweissabscheidung zeigten, zu weiterer Verwendung.

In einer kleinen Zahl von Fällen wurden Blutdruckbestimmungen mit dem Hering'schen Kymographion vorgenommen, deren Details, die allerdings noch recht unbefriedigende sind, ich weiter unten mittheilen werde.

Einige Thiere, und zwar sowohl normale, als solche mit dauernder Albuminurie und solche, deren mikroskopischer Harnbefund dem einer acuten Nephritis entsprach, wurden entweder in leichter Narkose oder ohne solche, rasch laparotomirt, die Nieren nach Abklemmung der Hilusgefässe herausgenommen und theils zur Herstellung von Kayserlingpräparaten, die Herr Doc. Dr. Helly, I. Assistent am deutschen pathologisch-anatomischen Institute in bereitwilligster Weise anfertigte, theils zur histologischen Untersuchung verwendet. Auch zwei in Lordose gebrachte und darin längere Zeit belassene Kaninchen wurden in analoger Weise behandelt und ihre Nieren aufbewahrt.

Bei allen diesen Arbeiten hat mir der Assistent des Instituts für experimentelle Pathologie, Herr College Julius Rihl, in unermüdlicher Weise geholfen, wofür ich ihm auch an dieser Stelle herzlichsten Dank



sage. Ebenso bin ich Herrn Professor H. E. Hering für die freundliche Beistellung des Thiermaterials, der reichen Mittel seines Institutes und das lebhafte Interesse, welches er meinen Untersuchungen entgegenbrachte, sowie manchen werthvollen Rathschlag besonders verpflichtet.

Untersuchung des Einflusses der blossen Fixation auf dem Spannbrett.

Es lag nahe, zuerst zu untersuchen, ob das blosse Aufspannen der Thiere und ihre längere Belassung in dieser die Wirbelsäule stark streckenden Position im Stande sei, Albuminurie hervorzurufen.

In den oben mitgetheilten Litteraturangaben wird dies von den meisten Autoren bestritten (nur Seelig ist anderer Meinung); ich selbst muss auf Grund meiner Erfahrungen sagen, dass ich in einem hohen Procentsatze dieser Gruppe von Versuchen unzweifelhafte positive Resultate erhalten habe.

Der Versuch wurde im Ganzen zehn Mal gemacht und zwar an sechs bei Trockenfutter gehaltenen und an vier hungernden Thieren, von welch letzteren zwei seit 48 Stunden nur Wasser, eines seit 3 und das letzte seit 2 Tagen blos physiologische Kochsalzlösung erhielt.

Die Dauer der Aufspannung betrug eine halbe bis eine Stunde.

Von den sechs bei Trockenfutter befindlichen Thieren zeigten zwei, trotz eine Stunde dauernder Aufspannung, keine Albuminurie, die vier anderen hingegen nach drei Viertel- resp. eine Stunde langer Aufspannung Oligurie und deutliche Essigsäurefällung, die sich auf Ferrocyankalizusatz steigerte. Die mikroskopische Untersuchung des Urins ergab bei einem 45 Minuten lang aufgespannt gewesenen Thiere Leuko- und Erythrocyten sowie Epithelien der oberen Harnwege, bei den anderen eine Stunde lang aufgespannt gewesenen Kaninchen viele weisse Blutkörperchen, zum Theil in kleinen Gruppen angeordnet, weniger zahlreiche Epithelien der oberen Harnwege, Blasenepithelien, einzeln und in kleinen Verbänden, sowie einzelne hyaline und granulirte Cylinder.

Von den vier hungernden Thieren gaben zwei positives und zwei negatives Resultat; die Aufspannung hatte bei allen eine halbe Stunde gedauert. Von den beiden albuminurischen Kaninchen zeigte das eine blos Ferrocyankalifällung und mikroskopisch mässig viele Blasenepithelien, reichliche Erythro- und Leukocyten sowie einzelne Zellen aus den oberen Harnwegen, das andere deutlichen Essigsäureniederschlag mit leichter Accentuation der Trübung auf Ferrocyankalizusatz und im Sediment viele Leukocyten, weniger zahlreiche rothe Blutkörperchen, reichliche Elemente aus den oberen Harnwegen und einzelne Blasenepithelien.

Es genügt somit, wie aus diesen Versuchen mit aller Prägnanz hervorgeht, die einfache Aufspannung der Thiere und halb- bis einstündige Belassung in dieser Position, um bei einem ziemlich hohen Procentsatz derselben (60 pCt.) Albuminurie, Oligurie und einen Harnbefund herbeizuführen, der eine deutliche Blasen- und Nierenreizung anzeigt. Es ist selbstverständlich, dass sämmtliche Kaninchen zunächst sofort nach der Aufspannung katheterisirt und ihr Harn völlig normal befunden wurde.

Bis zu einem gewissen Grade mögen, da dieser Effect nicht regel-



mässig eintrat, individuelle Verhältnisse, wie besondere Empfänglichkeit mancher Thiere, stärkeres Anziehen der Fesseln u. dergl. m. mitspielen, immerhin aber mahnt die gefundene Thatsache zu grosser Vorsicht in der Beurtheilung der Resultate und zu einer gewissen Reserve in der Deutung der sonstigen experimentellen Ergebnisse.

Die Intensität der durch einfaches Aufspannen erzielten Albuminurie war recht bedeutend, und finde ich in zwei Versuchsprotokollen den Vermerk, dass die Eiweissmenge hinter der bei gleichzeitig auf andere Weise behandelten Thieren erzielten, kaum zurückstand. Zur Anstellung quantitativer Bestimmungen waren die Harnmengen zu gering.

Untersuchung des Einflusses der aufrechten Stellung.

Die, wie aus dem Literaturbericht hervorgeht, bereits wiederholt beobachtete Oligurie bis Anurie und Eiweissabsonderung bei in aufrechte resp. hockende Stellung gebrachten Thieren, wurde gleichfalls in einer Reihe von Versuchen nachgeprüft.

Die Methodik wechselte hierbei, da ich eine möglichst wenig eingreifende umcomplicirte Art des Experimentes anstrebte. Zunächst ging ich in der Weise vor, dass ich das Thier aufstellte, in hockende Position brachte und nun mit lose um den Thorax gelegten Bindenzügeln an einen Tischfuss fixirte. Doch erwies sich diese Anordnung nicht als praktisch, da die Thiere allmählich aus der Binde herausrutschten und überdies die unvermeidliche Compression des Brustkorbes das Ergebniss beeinflusste. Bei den beiden auf diese Weise behandelten Kaninchen, welche Trockenfutter erhielten, constatirte man nach 30 resp. 35 Minuten langer Dauer der Fixation Entleerung eines spärlichen, ziemlich concentrirten Harnes, der in dem einen Falle schon auf Essigsäurezusatz leichte Trübung zeigte, die nach Ferrocyankali deutlich zunahm und ausgesprochen flockigen Charakter aufwies, während bei dem zweiten Thiere nur Ferrocyankalifällung bestand. Eine mikroskopische Untersuchung wurde in diesen beiden Fällen nicht vorgenommen.

Bei einer zweiten Gruppe, welche vier Thiere umfasste, wurde das aufrechte Hocken einfach in der Weise erreicht, dass man sie in eine hohe schmale Kiste hineinsetzte, aus welcher nur der Kopf herausragte. Diese Position wurde recht gut vertragen, und machten die Kaninchen sowohl während des Kistenaufenthaltes, der in zwei Fällen eine halbe, in den beiden anderen eine Stunde dauerte, als auch nach Beendigung desselben einen vollkommen frischen Eindruck.

Der Ausfall gestaltete sich zwei Mal, und zwar gerade bei den eine Stunde in hockender Stellung gehaltenen Thieren, negativ, indem wohl die mit dem Katheter gewonnene Harnmenge spärlich und derselbe ziemlich concentrirt war, jedoch im klaren Filtrat weder mit Essigsäure, noch mit Ferrocyankali Fällung zeigte. In den beiden anderen Versuchen dieser Gruppe, die sämmtlich kräftige und bei Trockenfutter befindliche Thiere betrafen, war die Oligurie sehr ausgesprochen. Das eine Kaninchen bot zwar keine Eiweissfällung dar, jedoch zeigte der Harn bei mikroskopischer Untersuchung ziemlich viele Blasenepithelien und einzelne mit amorpher Harnsäure bedeckte Cylinder; bei dem anderen



Thier, das nur wenige Tropfen eines stark trüben Urins lieferte, liess sich in dem mit neun Theilen destillirten Wassers verdünnten und filtrirten Harn deutliche Essigsäurefällung und starke Zunahme derselben auf Ferrocyankalizusatz constatiren, und ergab die Untersuchung des Sedimentes zahlreiche Erythrocyten, weniger reichliche Leukocyten, Blasenepithelien und viele granulirte Cylinder.

Es gelingt also, in Uebereinstimmung mit den früher erwähnten Beobachtungen anderer Autoren, durch Verbringen der Thiere in aufrechte Position und zwar unter Verhältnissen, die eine Lordosirung der Wirbelsäule mit Sicherheit ausschliessen, in einem bedeutenden Procentsatze (über 66 pCt.) Albuminurie zu erzielen, wobei jedoch mitunter nicht der mit Essigsäure fällbare Eiweisskörper auftritt, sondern nur Ferrocyankaliniederschlag erfolgt. Der mikroskopische Befund weist, so weit er in dieser Versuchsgruppe erhoben wurde, eine deutliche Blasen- und Nierenreizung nach, die sich einerseits in dem Auftreten von Blasenepithelien und Leukocyten, andererseits in dem Erscheinen von Cylindern manifestirt. Diese sowie der Nachweis roter Blutkörperchen in grösserer Menge deuten auf eine Stauung im Bereiche der Nieren, wie sie ja nach der Anordnung dieser Versuche auch ganz plausibel erscheint.

Die grösste Zahl von Experimenten, welche den Einfluss der senkrechten Körperhaltung demonstriren sollten, wurde jedoch in der Weise vorgenommen, dass die Thiere mit dem Spannbrett, auf dem sie fixirt waren, aufrecht mit dem Kopfe nach oben oder nach unten gestellt wurden.

Die ersterwähnte Kategorie umfasst vier Versuche, bei denen die Kaninchen eine viertel bis eine halbe Stunde in dieser sie jedenfalls stark alterirenden Position verblieben, denn sie wurden während der Dauer derselben wiederholt sehr unruhig. Der Ausfall war drei Mal ein negativer, indem weder mit Essigsäure noch mit Ferrocyankali ein Niederschlag erzielt werden konnte, und nur bei einem Thiere war deutliche flockige Trübung auf Ferrocyankalizusatz vorhanden. Drei dieser Kaninchen waren auf Trockenfutter, das vierte, welches jedoch keine positive Reaction gab, seit zwei Tagen bei Wasserdiät. Eine mikroskopische Untersuchung wurde bei dieser Kategorie von Experimenten nicht vorgenommen.

In einer weiteren Gruppe erfolgte die Anordnung in der Weise, dass das auf dem Spannbrett fixirte Thier mit dem Kopfe nach abwärts aufgestellt wurde, um eine Stauung im Bereiche der hinteren Körperhälfte auf diese Art sicher auszuschliessen.

Im Ganzen wurden acht derartige Versuche angestellt, von denen vier bei Trockenfutter befindliche und die vier anderen seit 48 Stunden hungernde Thiere betrafen, die nur Wasser oder physiologische Kochsalzlösung erhielten. Die Dauer der abnormen Position betrug 5 Minuten bis zu einer halben Stunde. Die vier bei Trockenfutter befindlichen Kaninchen lieferten bei dieser Versuchsanordnung sämmtlich ein negatives Resultat, indem weder besondere Oligurie, noch Eiweissgehalt des Urins eintraten. Von den vier Hungerthieren zeigten zwei gleichfalls keinerlei Folgen dieser Stellungsanomalie, die beiden anderen jedoch lieferten ein positives Ergebniss, und zwar producirte eines derselben spärlichen trüben Harn, welcher mikroskopisch Blasenepithelien und Zellen der oberen

Harnwege in mässiger Menge sowie granulirte Cylinder enthielt und leichte auf Ferrocyankali kaum zunehmende Essigsäurefällung zeigte, während das andere, in dem gleichfalls sehr spärlichen und trüben Urin viele Blasen- und Harnwegeepithelien, ziemlich reichliche Leukocyten, weniger zahlreiche Erythrocyten sowie granulirte Cylinder darbot und starke Essigsäurefällung mit leichter Verstärkung derselben auf Ferrocyankalizusatz hatte.

Es gelingt somit, allerdings nur in einem relativ geringen Procentsatze (25 pCt.) und bei entsprechender Vorbehandlung der Thiere (Hungernlassen derselben) auch bei einer Versuchsanordnung, welche eine venöse Stase im Bereiche der Nieren sicher ausschliesst und zur Anämisirung der hinteren Körperhälfte führt, Eiweissabsonderung und die Zeichen der Nieren- und Blasenreizung hervorzurufen.

Die weiteren Experimente dieser Gruppe suchten durch Bindeneinwicklung der Hinterbeine und des Abdomen bis Handbreit unterhalb des Rippenbogens, also unter Vermeidung der Nierengegend, den Effect der abnormen Stellung zu paralysiren oder, im Gegentheil, zu verstärken. Es wurde also ein Theil der Thiere in der beschriebenen Weise mit Calicobinden gewickelt, mit dem Spannbrett in der Weise aufgestellt, dass der Kopf nach oben kam, wobei die Bindencompression ein Abströmen des Blutes gegen das Abdomen zum grossen Theil verhinderte, während die anderen mit dem Kopfe nach abwärts postirt wurden, wobei die Wickelung eine Zunahme der Hyperämie der vorderen Körperhälfte zur Folge haben musste.

In den beiden Versuchen der erstgenannten Kategorie, von welchen der eine dreissig, der andere fünfundvierzig Minuten dauerte, und die an bei Trockenfutter befindlichen Thieren vorgenommen wurden, gab der eine (halbstündige) ein völlig negatives Resultat, indem weder Oligurie noch Eiweissharnen eintrat, der andere (dreiviertelstündige) verlief positiv, der Urin wurde spärlicher und concentrirt, gab, nach Verdünnung mit fünf Theilen destillirten Wassers, deutliche Essigsäurefällung, die nach Ferrocyankalizusatz sich deutlich steigerte und enthielt mikroskopisch einzelne mit amorpher Harnsäure incrustirte Cylinder, ziemlich viele, getrennt und in kleinen Verbänden liegende, Blasenepithelien, weniger reichliche Zellen der oberen Harnwege und spärliche Leukocyten. Die Zahl der Experimente dieser Art ist allerdings vorläufig noch zu klein, um daraus irgend welche Schlussfolgerungen ziehen zu können, immerhin erscheint es aber schon jetzt bemerkenswerth, dass auch eine Versuchsanordnung, welche Stase in der hinteren Körperhälfte mit ziemlicher Sicherheit ausschliesst, den Eintritt von Albuminurie und Nieren-Blasenreizung nicht zu verhindern vermag.

Die zweite Reihe, drei Versuche an bei Trockenfutter befindlichen Thieren umfassend, bei denen die schon durch die Position bedingte Stauung im Bereiche der vorderen Körperhälfte durch die Bindencompression noch gesteigert wurde, gab ein völlig eindeutiges Resultat, indem alle Kaninchen nach halbstündiger Dauer der abnormen Stellung Oligurie und Eiweiss im Harn darboten, dessen Menge ziemlich bedeutend war



und wobei sich sowohl Essigsäure- als Ferrocyankalifällung zeigte. Der mikroskopische Befund bot insofern ein neues und ganz constantes Moment, als in dem Harn neben Blasen- und Harnwegeepithelien, mässig vielen Erytho- und Leukocyten ungemein zahlreiche Cylinder auftraten und zwar sowohl kürzere als längere, die meist mit amorpher Harnsäure bedeckt waren und das Bild geradezu beherrschten, so dass in jedem Gesichtsfeld eine ganze Anzahl derselben zu constatiren war. Die Gleichartigkeit des Ausfalles aller drei Versuche, sowie der wohl sichere Ausschluss einer venösen Hyperämie im Bereiche der Nieren gestatten den Schluss, dass auch mechanische Eingriffe, welche eine Stauung im Abdomen ausschliessen, im Stande sind, bedeutende Oligurie und Albuminurie sowie einen mikroskopischen Harnbefund herbeizuführen, der unzweideutig auf eine starke Nierenreizung hinweist.

Untersuchung des Einflusses der Thoraxcompression.

In Analogie mit den von A. Seelig durch Bindenumschnürung des Brustkorbes bei Kaninchen erzielten positiven Ergebnissen habe ich auch eine Reihe von Versuchen in der Weise angeordnet, dass der Thorax mittels Calicobinde ziemlich fest umwickelt und das Thier dann in sitzender Position belassen wurde. Alle vier in dieser Weise ausgeführten Experimente, deren Dauer 50—55 Minuten betrug, und welche sämmtlich an bei Trockenfutter befindlichen Kaninchen vorgenommen wurden, lieferten ein positives Ergebniss. Stets kam es zu Harnverminderung und deutlicher Albuminurie (sowohl Essigsäure- als Ferrocyankalifällung); der mikroskopische Befund ergab spärliche Blasenepithelien und Zellen der oberen Harnwege, einzelne rothe und weisse Blutkörperchen, in einem Falle auch mehrere Cylinder, stimmte also ziemlich genau mit den von Seelig gemachten Angaben überein. Dabei war der von mir angewandte Grad der Compression viel geringer als der von dem genannten Autor geübte, welcher sich zu diesem Zwecke einer Gummibinde bediente und diese ziemlich fest anzog. Dementsprechend waren auch die Thiere in ihrem Verhalten während der fast einstündigen Dauer der Einwicklung ziemlich normal und zeigten weder Unruhe noch Athembeschwerden. Es genügte also schon dieser relativ geringfügige Eingriff, um einen so bedeutenden Effect hervorzurufen, über dessen letzte Ursachen ich mich vorläufig noch des Urtheils enthalten muss.

Untersuchung des Einflusses der Compression der Vena cava inferior.

Die Angaben von Jehle, es sei ihm durch manuelle Compression der Vena cava durch die Bauchdecken hindurch in einer grossen Zahl von Fällen gelungen, Oligurie und Albuminurie herbeizuführen, veranlasste mich, auch diese Versuchsanordnung bei den Thieren anzuwenden. Es geschah dies in der Weise, dass eine mit Kork armirte Pelotte durch die Bauchdecken in der Gegend des Abganges der Nierenvenenen auf die Cava inferior aufgesetzt wurde, worauf dann ein mässiger Druck

durch fünf respective zehn Minuten zur Anwendung kam. In dem einen dieser Experimente ergab der sofort nach Abnahme der Pelotte vorgenommene Katheterismus reichlichen hellen Harn, der jedoch bereits deutliche Essigsäure- und Ferrocyankalifällung zeigte; die nochmalige, einige Minuten später vorgenommene Entleerung der Blase lieferte einen direct blutigen Urin, der, stark mit Wasser verdünnt und filtrirt, viel Eiweiss enthielt (und zwar beiderlei Fällung), während sich im Sediment zahlreiche zum Theil Stechapfelform zeigende Erythrocyten, viele hyaline, granulirte und Blutcylinder, einzelne epitheliale Cylinder und spärliche Blasenepithelien fanden. Der zweite Versuch dieser Art missglückte ein wenig, da das Thier unruhig war und die Pelotte verrückte; trotzdem war auch da bereits leichte Albuminurie (sowohl Essigsäure- als Ferrocyankaliumniederschlag) vorhanden. Die beiden zu diesem Experiment dienenden Kaninchen hatten seit 36 Stunden nur physiologische Kochsalzlösung bekommen.

Es übt also eine recht vorsichtige und den Nieren sowie der Aorta möglichst ausweichende Pelottencompression der unteren Hohlvene (ich hatte mich vorher an todten Thieren über den besten Angriffspunkt des Druckes orientirt) ein schweres Trauma aus, das zu hochgradiger Nierenreizung führt und namentlich starke Blutextravasation und Cylindrurie der verschiedensten Kategorien zur Folge hat, ein Beweis für die grosse Vulnerabilität dieser Organe und eine volle Bestätigung der von Jehle an Kindern erhobenen Befunde.

Untersuchung des Einflusses der Lordosirung.

Das Schwergewicht der experimentellen Untersuchungen wurde, begreiflicher Weise, auf den Effect der Lordose gelegt, und sind die in dieser Richtung unternommenen Versuche recht zahlreich. Die Lordosirung geschah in der Weise, dass dem auf dem Spannbrett fixirten Thiere die hinteren Extremitäten losgebunden und nun, je nachdem man der Wirbelsäule eine stärkere oder schwächere Krümmung geben wollte, verschieden hohe Rollkissen, ich verwendete solche von 7 und von 9 cm Höhendurchmesser, untergeschoben wurden, worauf man die Hinterbeine wieder festband. Dieser Eingriff scheint den Thieren besonders unangenehm zu sein, denn die sonst so ruhigen Kaninchen geriethen dabei oft in stürmische Bewegung und stiessen schrille Schreie aus. Auch die locale Wirkung auf die Beckenorgane ist recht bedeutend, was ich daraus schliessen konnte, dass wiederholt Anschwellung der Hoden, starke und dauernde Erection des Penis und heftiger Tenesmus mit Ausstossung von Kothballen eintrat. Hingegen konnte ich ein Auskühlen der Thiere, Paresen der Hinterbeine und sonstige unmittelbare Consequenzen dieser Lagerung, wie sie Nothmann beschreibt, nicht beobachten. Von den Spätfolgen wiederholter Lordosirung, wie ich sie mehrfach constatiren konnte, soll weiter unten die Rede sein.

Ich will nun über die einzelnen Versuche berichten, welche, in Rücksicht auf ihre grössere Zahl der besseren Uebersicht wegen in der folgenden Tabelle zusammengestellt sind:



No.	Art der Lordose	Dauer derselben	Harnprobe (nach beendeter Lordose)	Mikroskopischer Urinbefund	Sonstige Bemerkungen.
1.	Mittlere (7 cm hohes Rollkissen).	1 Std.	Harn ohne Katheter am Tage nach dem Experiment (in der Schale) gewonnen. Probe: negativ.	Nicht untersucht.	Trockenfütterung.
2.	Mittlere.	1 Std. 18 Min.	Viel Urin. Probe: neg.	Nicht untersucht.	Grünfutter.
3.	Starke (9 cm hohes Rollkissen).	1 Std. 17 Min.	Viel Urin. Probe: neg.	Viel amorphe Harnsäure, einzelne Tripelphosphatkrystalle, keine Formelemente.	Grünfutter.
4.	Starke.	$^1/_2$ Std.	5 ccm Urin. Probe: neg.	Nicht untersucht.	Grünfutter.
5.	Mittlere.	$^1/_2$ Std.	Viel Urin. Probe: neg.	Nicht untersucht.	Grünfutter.
6.	Starke.	$^1/_2$ Std.	Einige Tropfen trüben Harns. Verdünn. mit 4 Theilen Aq. destill. Probe: keine Essigsäurefällung, geringer Niederschlag auf Ferrocyankalizusatz.	Viel Blasenepithelien, einzelne Erythrocyten.	Seit 48 Stunden bei Wasser.
7.	Starke.	$^1/_2$ Std.	Einige Tropfen trüben Harns. Verdünn. mit 10 Theilen Aq. destill. Essigsäure: deutl. Fällung. Ferrocyankali: leichte Zunahme.	Viel Blasenepithelien, vereinzelte Leukocyten. spärliche Epithelien der oberen Harnwege und Cylindroide.	Seit 72 Stunden physiologische Kochsalzlösung.
8.	Mittlere.	$^1/_2$ Std.	Viel Urin. Essigsäure: leichter Niederschlag. Ferrocyankali: geringe Zunahme.	Einzelne Blasenepithelien.	Seit 48 Stunden bei Wasser.
9.	Mittlere.	$^3/_4$ Std.	2 ccm stark trüber Harn, der nach Verdünnung mit 3 Theilen Aq. destill. deutliche Essigsäurefällung giebt, die auf Ferrocyankali stark zunimmt.	Blasenepithelien einzeln und in Gruppen, spärliche Leukocyten, Epithelien der oberen Harnwege, einzelne granulirte und epitheliale Cylinder, letztere in einer Anordnung, die auf ihre Herkunft aus Sammelröhren deutet.	Trockenfutter.
10.	Mittlere.	$^3/_4$ Std.	2 ccm stark trüber Harn, der mit Essigsäure reichliche Fällung giebt, die auf Ferrocyankali noch zunimmt.	Mikroskopischer Befund wie bei Thier No. 9.	Trockenfutter.
11.	Mittlere.	$^3/_4$ Std.	2 ccm leicht trüber Harn: in der mit 2 Theilen Aq. dest. verdünnten Probe deutliche Fällung mit Essigsäure und geringe Zun. auf Ferrocyankali.	Ziemlich viele Erythro- und Leukocyten, Epithelien der Blase und oberen Harnwege.	Trockenfutter.
12.	Mittlere.	$^3/_4$ Std.	Etwa 7 ccm stark trüben Harns, der, nach Verdünnung mit 3 Theilen destill. Wassers, deutliche Essigsäurefällung giebt, die auf Ferrocyankali noch etwas zunimmt.	Einzelne Erythro- und Leukocyten, Epithelien der Blase und oberen Harnwege, spärliche Fragmente granulirter Cylinder.	Trockenfutter.

No.	Art der Lordose	Dauer derselben	Harnprobe (nach beendeter Lordose)	Mikroskopischer Urinbefund	Sonstige Bemerkungen
13.	Mittlere.	$^3/_4$ Std.	Etwa 1 ccm stark trüber Harn, der, nach Verdünnung mit 3 Theilen Aq. destill., deutliche Essigsäurefällung giebt, welche auf Ferrocyankali stark zunimmt.	Viel amorphe Harnsäure, zahlreiche Erythro- und Leukocyten, spärliche Epithelien der oberen Harnwege und ziemlich viele theils hyaline, theils granulirte Cylinder.	Trockenfutter.
14.	Starke.	$^3/_4$ Std.	6 ccm trüber Harn, deutliche Fällung mit Essigsäure, starke Zunahme auf Ferrocyankali.	Einzelne Erythrocyten, spärliche Leukocyten, zahlreiche meist granulirte Cylinder, viel Krystalle von oxalsaurem Kalk.	Wird nach $^3/_4$stündiger Lordosirung laparotomirt und nephrektomirt. Die nebenstehenden Befunde beziehen sich auf den direct d. Blase entnomm. Urin. (War b. Trockenf.)
15.	Starke.	$^3/_4$ Std.	2 ccm stark trüben Harns, der, nach Verdünnung mit 3 Theilen Aq. destill., deutliche Fällung mit Essigsäure giebt, die auf Ferrocyankali noch zunimmt.	Sehr viele Formelemente u. zw. Erythrocyten, Leukocyten, Epithelien der oberen Harnwege, Blasenepithelien, einzeln und in kleinen Verbänden, vereinzelte granulirte Cylinder.	An d. Thiere wurde vor, während u. nach der Lordosirung der Blutdruck kymographisch bestimmt. (War b. Trockenfutter.
16.	Mehrmalige Lordosirung mittleren Grades.	in toto 1 Std. 6 Min.	Zum Schluss 1 ccm trüben Harns, der, nach Verdünnung mit 5 Theil. Aq. destill., deutliche Essigsäurefällung giebt, die auf Ferrocyankali stark zunimmt.	Viele Leukocyten, ziemlich zahlreiche Epithelien der oberen Harnwege, einzelne Blasenepithelien und kurze Cylindroide.	Kymographische Bestimmung des Blutdruckes. (War b. Trockenfutter.)
17.	Starke.	$^1/_2$ Std.	1 ccm trüben Harns, der, nach Verdünnung mit 5 Theilen Aq. dest., deutliche Essigsäurefällung giebt, welche auf Ferrocyankali noch etwas zunimmt.	Ziemlich viele Epithelien der oberen Harnwege und Blasenepithelien, einzeln und in kleinen Verbänden, spärliche Leukocyten, vereinz. hyaline Cylinder.	Kymographische Bestimmung des Blutdruckes. (War b. Trockenfutter.)

Es ist also, wie aus den in der vorstehenden Tabelle gesichteten 17 Versuchen hervorgeht, durch Lordosirung häufig (in 70,5 pCt.) möglich, bei Kaninchen Albuminurie und die Erscheinungen mehr oder minder hochgradiger Nieren- und Blasenreizung hervorzurufen. In der Regel kommt es dabei zum Auftreten sowohl des mit Essigsäure, als auch des mit Ferrocyankali ausfällbaren Eiweisses, dessen Menge von eben nachweisbarer Trübung bis zu dichten Niederschlägen wechselt. Ausnahmsweise ist nur die eine oder die andere dieser Fällungen zu erzielen. Meist ist diese Albuminurie mit Oligurie verbunden, und im Sediment des Urins finden sich neben Blasenepithelien Leuko- und Erythrocyten in wechselnder Zahl, Zellen aus den oberen Harnwegen und mitunter auch Cylinder verschiedener Kategorie und Grösse, welche bisweilen in ausserordentlicher Menge auftreten. Ein besonderer Einfluss des Grades oder der Dauer der Lordosirung ist nicht zu constatiren gewesen, indem die



Befunde ziemlich wechselnde waren, was wohl mit Differenzen in der individuellen Empfänglichkeit der Thiere für den Eingriff zusammenhängt. Die Dauer der so erzielten Veränderungen scheint in der Regel keine lange zu sein, denn meist fand ich den Harn bei der nächsten, oft schon nach 24 Stunden vorgenommenen, Untersuchung frei von Eiweiss und Formelementen. Von den Fällen, in denen dies anders war, soll weiter unten die Rede sein.

Sehe ich von Thier No. 1 ab, bei dem der Harn nicht mit dem Katheter entleert, sondern in der Schale gesammelt wurde, ein Verfahren, von welchem ich ebenso wie von der Einlegung eines Verweilkatheters, den die Thiere herausrissen, bald abkam, da es recht unverlässlich war, so erübrigen vier Kaninchen mit negativem Ausfall der Lordose, sämmtlich bei Grünfutter gehalten, während die mit Hafer und Wasser ernährten und die hungernden, welche blos Wasser oder physiologische Kochsalzlösung bekamen, sämmtlich positive Ergebnisse lieferten. Ob dies mit der bei Grünfutter vorhandenen Polyurie, oder mit einer durch diese Fütterungsart verursachten grösseren Widerstandsfähigkeit zusammenhängt, müssen erst weitere Unsersuchungen zeigen. Ich halte Letzteres für wahrscheinlich, da die blos bei Wasser oder Salzlösung befindlichen Kaninchen gleichfalls grosse Harnmengen producirten. Bei ihnen ist mir jedoch aufgefallen, dass speciell das Moment der lordotischen Oligurie besonders ausgesprochen war.

Spätfolgen der Lordosirung.

Während, wie ich eben erwähnt habe, die lordotische Albuminurie mit ihren sonstigen Begleiterscheinungen meist rasch abklang und die Thiere bei der nächsten am nächsten Tage oder später erfolgenden Untersuchung weder in ihrem Harnbefund, noch in ihrem sonstigen Verhalten etwas Abnormes darboten, so dass sie wiederholt zu mehrfachen Versuchen dienen konnten, waren bei einigen Kaninchen dauernde oder zum Mindesten über einen längeren Zeitraum sich erstreckende Folgen des Eingriffes nachweisbar. Diese Beobachtungen sind so interessant, dass ich über dieselben etwas eingehender berichten möchte.

Zunächst muss ich einer Gruppe von vier Thieren Erwähnung thun, von welchen zwei eine Woche vor dem gleich zu beschreibenden Befunde, die beiden anderen vor 48 Stunden einer mittelstarken Lordosirung mit positivem Erfolge unterworfen worden waren. Als sie am 19. März 1909 zum Zwecke weiterer Versuche aufgespannt und katheterisirt wurden, zeigten sie Folgendes:

Thier 1 lieferte 58 ccm trüben Harn, der, nach Verdünnung mit dem gleichen Quantum destillirten Wassers, klar filtrirte, deutliche Fällung mit Essigsäure und Zunahme derselben auf Ferrocyankali darbot und im mikroskopischen Präparat einzelne Leukocyten sowie zahlreiche granulirte und hyaline Cylinder aufwies.

Nach der neuerlichen drei Viertelstunden dauernden mittelstarken Lordosirung liessen sich $5^1/_2$ ccm stark trüben Urins gewinnen, dessen Essigsäure- und Ferrocyankalifällung (nach Zusatz von 3 Theilen destillirten Wassers) wesentlich stärker war als vorher, während die mikroskopische



Untersuchung zahlreiche Epithelien der oberen Harnwege und Leukocyten, spärliche Erythrocyten sowie sehr viele granulirte und hyaline Cylinder ergab.

Thier 2 lieferte 17 ccm trüben Urins, der zur Hälfte mit destillirtem Wasser verdünnt wurde und im Filtrat deutliche Fällung auf Essigsäure und Zunahme derselben nach Ferrocyankali zeigte, während im mikroskopischen Präparat ziemlich viele hyaline und granulirte sowie einzelne mit stark gekörnten Zellen bedeckte epitheliale Cylinder zu finden waren.

Auch dieses Thier wurde einer dreiviertelstündigen mittelstarken Lordosirung unterworfen, nach welcher es 2 ccm stark trüben Harn gab, welcher, mit drei Theilen destillirten Wassers verdünnt, klar filtrirte und sehr starke Essigsäure-, sowie Ferrocyankalifällung gab, welche diejenige vor dem Versuche an Intensität bedeutend übertraf. Im mikroskopischen Präparat fanden sich viele Epithelien der oberen Harnwege und Leukocyten, vereinzelte rothe Blutkörperchen, sowie zahlreiche hyaline, granulirte und epitheliale Cylinder.

Thier 3 gab beim Katheterismus 8 ccm trüben Harn, der zur Hälfte mit destillirtem Wasser verdünnt und filtrirt wurde und leichten Niederschlag auf Essigsäure mit geringer Zunahme auf Ferrocyankali zeigte, während die mikroskopische Nachschau einzelne Leukocyten und Epithelien der oberen Harnwege, sowie ziemlich zahlreiche, meist granulirte Cylinder förderte.

Nach drei Viertelstunden langer mittelstarker Lordosirung liessen sich $1^1/_2$ ccm stark trüben Urins gewinnen, der, nach Verdünnung mit drei Theilen Aqua destillata, starken Essigsäureniederschlag und bedeutende Zunahme desselben auf Ferrocyankali zeigte, mindestens doppelt so viel wie vor dem Versuche. Mikroskopisch fanden sich zahlreiche Blasenepithelien, einzeln und in grösseren Verbänden, welch letztere schon mit freiem Auge als Gewebsfetzen zu sehen waren, einzelne Leukocyten, viele Zellen der oberen Harnwege und ziemlich viele granulirte, hyaline und epitheliale Cylinder.

Thier 4 lieferte 12 ccm trüben Urin mit deutlicher Essigsäure- und Ferrocyankalifällung in dem Filtrat der zur Hälfte mit destillirtem Wasser verdünnten Flüssigkeit. Mikroskopisch sah man reichliche hyaline und granulirte sowie einzelne epitheliale Cylinder und Epithelien der oberen Harnwege in mässiger Menge.

Nach dreiviertelstündiger Lordosirung mittleren Grades entleerte ich mit dem Katheter 3 ccm stark trüben Urin, welcher mit drei Theilen destillirten Wassers verdünnt wurde und im klaren Filtrat einen mächtigen Niederschlag mit Essigsäure und starke Zunahme desselben auf Ferrocyankali lieferte. Mikroskopisch fanden sich ausserordentlich viele Cylinder aller Kategorien (in jedem Gesichtsfelde 5—6), reichlich Epithelien der oberen Harnwege und Leukocyten, vereinzelte Erythrocyten und spärliche Zellen aus der Blase.

Es bestand also aller Grund für die Annahme, dass bei diesen vier, offenbar besonders empfindlichen, Thieren die einmalige vor acht respective zwei Tagen vorgenommene Lordosirung Veränderungen herbeigeführt hatte, die man, ohne den Thatsachen Gewalt anzuthun, als nephritische

bezeichnen musste. Eine weitere Stütze für diese Annahme lieferte der Ausfall einer neuerlichen Lordosirung, welche bei diesen bereits kranken Thieren den Befund in dieser Richtung noch weiter accentuirte, und die fortlaufende Beobachtung derselben, über deren Ergebnisse ich nunmehr berichten will.

Am 26. 3. liess sich bei allen Thieren starke Abmagerung, Struppigkeit des Fells und ein auffallend ruhiges Verhalten constatiren. Das Kaninchen No. 3 zeigte am Rücken in der Gegend der Schwanzwurzel ein grosses, offenbar aus einer Bisswunde hervorgegangenes, Geschwür. Der Katheterismus ergab bei den Thieren 1, 2 und 3 spärlichen, salzig getrübten Urin, von Thier No. 4 war überhaupt kein Harn zu bekommen. Die Probe zeigte deutliche Fällung mit Essigsäure und Zunahme derselben auf Ferrocyankali, die mikroskopische Untersuchung bei allen drei Thieren sehr zahlreiche, meist granulirte und epitheliale, Cylinder, einzelne Leukocyten, spärliche Erythrocyten sowie mässig viele Epithelien der oberen Harnwege und der Blase.

In der Nacht auf den 29. 3. war das Thier No. 4 eingegangen. Die Section, welcher ich leider nicht beiwohnen konnte, ergab nichts Besonderes in den inneren Organen, ausgenommen die Nieren. Auf das Verhalten des Herzens, speciell eine eventuelle Hypertrophie des linken Ventrikels, wurde bedauerlicher Weise nicht geachtet. Die Blasenschleimhaut war blass, die Nieren erwiesen sich als ziemlich stark hyperämisch, hre Rindensubstanz erschien verbreitert und leicht gelblich gefärbt. Die eine Niere wurde nach Kayserling conservirt, die andere histologisch untersucht. Ueber den Befund berichte ich später im Zusammenhang mit den übrigen mikroskopischen Ergebnissen von Nierenuntersuchungen.

Am 2. 4. lieferte der Katheterismus bei Thier No. 1 2 ccm trüben Urin, und in dem Filtrat des dreifach mit Wasser verdünnten Harns war nur noch Essigsäurefällung vorhanden; mikroskopisch fanden sich ziemlich viele Erythrocyten, zum Theil in Stechapfelform, vereinzelte Leukocyten und Epithelien der oberen Harnwege, einige davon mit dunklen stark lichtbrechenden Körnchen besetzt, hingegen keine Cylinder.

Von Thier No. 2 war kein Urin zu bekommen.

Thier No. 3 gab kaum 1 ccm stark trüben Harn, der, in Rücksicht auf seine geringe Menge, nur mikroskopisch untersucht wurde. Dabei fanden sich massenhaft Formelemente und zwar sehr zahlreiche Erythrocyten, weniger Leukocyten und Epithelien der oberen Harnwege (zum Theil unzweifelhafte Harnkanälchenepithelien mit typischem Bürstenbesatz), viele davon dunkel gekörnt, sowie zahlreiche granulirte und einzelne epitheliale Cylinder.

In den folgenden Tagen hatten sich die bis dahin recht schäbig aussehenden Thiere entschieden erholt, besonders 1 und 2, während No. 3 noch immer einen ziemlich reducirten Eindruck machte.

Am 9. 4. giebt Thier No. 1 5 ccm ziemlich klaren Harn, der kein Eiweiss mehr enthält und mikroskopisch nur noch ganz vereinzelte Leukocyten sowie spärliche Epithelien der oberen Harnwege aufweist.

Thier 2 liefert 3 ccm trüben Urins, in welchem noch immer starke Essigsäurefällung und Zunahme derselben auf Ferrocyankali besteht, und



die mikroskopische Untersuchung zeigt ziemlich viele Epithelien de oberen Harnwege, einzeln und in kleinen Gruppen liegend, einzelne dieser in der Längsrichtung angeordnet und an epitheliale Cylinder erinnernd, deren Gerüst verloren gegangen ist, spärliche Blasenepithelien und Leukocyten. Harncylinder waren in mehreren Präparaten nicht mehr nachzuweisen.

Thier No. 3 ist, wie erwähnt, noch ziemlich mager, das Ulcus am Rücken befindet sich bereits in voller Heilung. Der Katheterismus giebt 2 ccm leicht trüben Harn, welcher auf Essigsäurezusatz einen ganz leichten Schleier zeigt, der nach Ferrocyankali nicht stärker wird. Mikroskopisch finden sich sehr spärliche Leukocyten sowie ganz vereinzelte Epithelien der oberen Harnwege und der Blase.

Die letzte Untersuchung dieser drei Kaninchen fand am 27. 4. statt; sie hatten sich körperlich vollkommen erholt, ihr Fell war wieder glatt geworden, das Ulcus bei dem einen derselben gänzlich ausgeheilt. Thier 1 lieferte beim Katheterismus 5 ccm salzig getrübten Urins, der kein Eiweiss enthielt und mikroskopisch viel amorphe Harnsäure, jedoch keine Formelemente aufwies; Thier No. 2 hatte 15 ccm klaren eiweissfreien Harn in der Blase, der nicht erst mikroskopisch untersucht wurde, Thier 3 gab 5 ccm leicht salzig trüben gleichfalls eiweissfreien Urin ohne morphotischen Sedimentbefund.

Die Nephritis war somit bei drei Thieren im Laufe einiger Wochen abgeheilt und zwar in ganz typischer Weise, indem die Formelemente der Reihe nach schwanden, das Eiweiss sich gradatim verringerte, auf die Essigsäurefällung zurückzog, um schliesslich vollkommen zu weichen, und das durch die Nierenaffection stark gestörte körperliche Befinden sich langsam besserte. Das vierte Kaninchen erlag dieser Nierenentzündung auf der Höhe des Processes, der, wie die später mitzutheilende histologische Durchsicht des Organs zeigte, in hochgradiger Weise entwickelt war.

Diese Befunde sind, meines Erachtens, von grosser principieller Bedeutung, denn sie zeigen, in Analogie mit den Erfahrungen an lordotischen Albuminurikern, wie sie in der Literatur zahlreich niedergelegt sind, und bezüglich welcher ich auf mein Referat auf dem Budapester Congresse verweise, dass der Uebergang einer sogenannten functionellen Albuminurie in eine organische, durch Nephritis bedingte, nicht nur möglich ist, sondern sogar als nicht einmal allzu selten bezeichnet werden kann und sich auch im Thierexperiment hervorrufen lässt. Ich behalte mir vor, die genaueren Bedingungen dieses Ueberganges in weiteren Versuchen eingehender zu ergründen.

Ausser diesen vier Thieren zeigten noch zwei andere zu mehrfachen Versuchen benutzte Kaninchen, als sie, um zu weiteren Experimenten zu dienen, katheterisirt wurden, einen pathologischen Harnbefund. Das eine derselben lieferte 3 ccm stark salzig getrübten Harn mit deutlicher auf Ferrocyankali nicht zunehmender Essigsäurefällung und bot im mikroskopischen Präparat einzelne Blasenepithelien sowie solche der oberen Harnwege, zum Theil stark gekörnt, ziemlich viele kurze und längere granulirte Cylinder, spärliche, theils einzeln, theils in kleinen Gruppen ge-



lagerte Leukocyten und vereinzelte rothe Blutkörperchen. Es wurde laparotomirt und die beiden Nieren herausgenommen. Dieselben erschienen in toto vergrössert, hyperämisch, entleerten auf dem Durchschnitt reichlich trübe serös-blutige Flüssigkeit und zeigten ziemlich starke Injection der hortensiafarbenen Marksubstanz, während die Rinde verbreitert und gelblich tingirt erschien. Die eine kam in Kayserling-sche Flüssigkeit, die andere wurde zur histologischen Untersuchung verwendet, deren Ergebniss ich weiter unten mittheilen werde.

Das zweite, gleichfalls bereits mehrfach benutzte Thier gab beim Katheterismus 12 ccm salzig getrübten Harn, der, entsprechend verdünnt, im Filtrat leichte Essigsäurefällung zeigte und mikroskopisch neben reichlicher amorpher Harnsäure spärliche Blasenepithelien und vereinzelte Leukocyten enthielt. Es diente nach Curarisirung zur kymographischen Blutdruckbestimmung und blieb zu diesem Zwecke drei Viertelstunden auf dem Spannbrett angeschnallt. Dann wurde die künstliche Lungenventilation unterbrochen, das Thier auf diese Weise erstickt und der in der Blase befindliche Harn untersucht. Derselbe zeigte, nach Verdünnung mit fünf Theilen destillirten Wassers, im Filtrat deutliche Essigsäurefällung, welche auf Ferrocyankali etwas zunahm, und mikroskopisch zahlreiche frische Blasenepithelien, spärliche Zellen aus den oberen Harnwegen, einzelne Erythro- und Leukocyten, sowie, meist mit amorpher Harnsäure incrustirte, Cylinder. Auch diese Nieren wurden herausgenommen, erwiesen sich makroskopisch als nicht verändert und gelangten zur histologischen Untersuchung.

Mikroskopische Nierenbefunde.

Ausser den bereits vorstehend erwähnten Thieren, deren Nieren zum Zwecke mikroskopischer Untersuchung aufbewahrt wurden, brachte ich zwei Kaninchen mit normalem Harnbefund in starke resp. mittlere Lordose, welche bei beiden zu Oligurie, Eiweissabscheidung und Auftreten von Formelementen (Erythro- und Leukocyten, Epithelien der oberen Harnwege und der Blase, granulirter und hyaliner Cylinder) führte, laparotomirte sie nach dreiviertel- resp. halbstündiger Lordosirung und nahm ihnen die Nieren nach Abklemmung der zuführenden Gefässe heraus. Dieselben waren von normaler Grösse, jedoch entschieden hyperämisch und zwar bei dem in stärkerer Lordose befindlich gewesenen Thiere in höherem Grade. Die Blutüberfüllung erschien makroskopisch auf die Marksubstanz beschränkt.

Endlich wurde ein Kaninchen mit völlig normalem Urinbefund, das bisher überhaupt noch zu keinerlei Versuchen gedient hatte, ohne jede weitere Manipulation laparotomirt und nephrektomirt, um normale Vergleichsobjecte zu gewinnen.

Wir hatten also die Nieren eines unter dem Befunde einer acuten Nephritis spontan eingegangenen Thieres, ferner die eines gleichfalls die Zeichen von Nierenentzündung, geringeren Grades, zeigenden Kaninchens, weiterhin die eines lediglich Essigsäurefällung und spärliche Blasenelemente im Harn darbietenden, zweier in Lordose mit positivem Erfolge getödteter Thiere und die eines normalen Kaninchens zur mikroskopischen



Untersuchung genommen, deren recht interessanten Ergebnisse ich nunmehr in aller Kürze mittheilen will.

Die Technik war die allgemein übliche; nach 24stündiger Fixation in 10proc. wässriger Formollösung wurde einen Tag in fliessendem Wasser ausgewaschen, dann in steigendem Alkohol gehärtet und in Celloidin eingebettet. Die Färbung geschah mit Hämatoxylin-Eosin, nach van Gieson und mit Boraxcarmin; ausserdem wurden einzelne Schnitte mit Methylenblau und nach der Gram'schen Methode auf Mikroorganismen tingirt, was, wie ich, um Wiederholungen zu sparen, vorweg bemerken will, stets zu negativem Resultat führte.

1. Niere des unter den Erscheinungen einer acuten Nephritis spontan eingegangenen Kaninchens.

Hochgradige Hyperämie von Mark und Rinde, Blutungen in den Tubuli recti und den Sammelröhren, reichlichste Herde kleinzelliger Infiltration in der Rindensubstanz, Kernvermehrung an den Glomerulusschlingen, welche strotzend mit Blut gefüllt erscheinen, Abhebung derselben von der Kapselwand, so dass halbmondförmige Räume entstehen, stellenweise periglomeruläre, meist dem Verlaufe des Vas afferens folgende, Anhäufung von Rundzellen.

Also ein ziemlich eigenthümliches, die Veränderungen der Glomerulonephritis und der interstitiellen Entzündung combinirendes Bild, das mit der von Heubner gegebenen Beschreibung des histologischen Befundes des von ihm untersuchten Falles von sogenannter „Paedonephritis“ ziemlich genau übereinstimmt, worauf ich besonderes Gewicht legen möchte, da, seiner Meinung nach, auch mancher Fall dieser Erkrankung aus orthotischer (lordotischer) Albuminurie hervorgeht.

2. Niere des den Harnbefund einer acuten Nephritis geringerer Intensität darbietenden und auf der Höhe der Erkrankung getödteten Kaninchens.

Kleine, im Ganzen spärliche Herde kleinzelliger Infiltration, meist am Rande von Mark und Rinde gelegen, Gefässe hyperämisch, einzelne Glomeruli comprimirt und der so entstandene halbmondförmige Kapselraum mit einer homogenen, sich mit Eosin schwach färbenden Masse (wahrscheinlich coagulirtes Eiweiss) erfüllt. Hier und da in Mark und Rinde kleine interstitiell gelegene Blutungen.

Also ein geringerer Grad des bei dem ersten Thiere gemachten Befundes, den ich nicht anstehe, als Vorstufe desselben zu bezeichnen, und als neu hinzutretendes Moment die Transsudation von Eiweiss in einzelne Kapselräume.

3. Niere des intra vitam lediglich Essigsäurefällung und Formelemente aus der Blase (Epithelien) und Leukocyten aufweisenden Kaninchens.

Hyperämie, besonders im Bereiche der Glomeruli, deren Schlingen stark mit Blut gefüllt erscheinen. Ganz vereinzelte Herde kleinzelliger Infiltration an der Grenze von Mark und Rinde, einzelne kleine Hämorrhagien, theils zwischen den Tubuli recti, theils in der Rindensubstanz in der Umgebung von Malpighi'schen Körperchen oder im Bereiche der gewundenen Harnkanälchen, diese auseinanderdrängend.

Es handelt sich somit um einen Befund, welcher einen noch geringeren Grad entzündlicher Reizung und Blutextravasation in den Nieren repräsentirt und, meiner Meinung nach, das erste Stadium der beginnenden Nephritis darstellt.

4. **Niere eines stark lordosirten und nach dreiviertelstündiger Dauer der Lordose nephrektomirten Kaninchens.**

Kleine und grössere Blutungsherde im Bereiche der Papillen, zwischen den Sammelröhren, in den Interstitien der Tubuli recti, in der Umgebung der Schleifenschenkel und im Gebiete der gewundenen Harnkanälchen, meist in der Nähe strotzend gefüllter Gefässe situirt. An der Grenze von Mark und Rinde spärlichste und wenig ausgedehnte Herde kleinzelliger Infiltration; in der Nachbarschaft der Glomeruli sind keine Blutaustritte zu sehen. Im Bereiche der grösseren Extravasate theilweise Gewebszertrümmerung.

5. **Niere eines mittelstark lordosirten und nach halbstündiger Dauer der Lordose nephrektomirten Kaninchens.**

Starke Hyperämie des gesammten Gewebes; strotzende Füllung der zwischen den Tubuli recti, besonders den zur Papille ziehenden Theilen derselben, verlaufenden Gefässe. An diesen Stellen sieht man auch Blutaustritte in das Gewebe in der Nachbarschaft der dilatirten Blutbahnen. Kleinere und grössere Hämorrhagien zerstreut im Gewebe, am zahlreichsten im Bereiche der Rinde und zwar meist zwischen den Tubuli contorti, seltener in der Umgebung der Glomeruli gelegen.

Fassen wir die histologischen Befunde, welche gewissermaassen eine Stufenreihe der zu beobachtenden Veränderungen repräsentiren, zusammen, so müssen wir sagen, dass sich unter dem Einflusse der Lordosirung eine, offenbar durch starke Zerrung bedingte, Stase im Bereiche der Nieren entwickelt, die zu starker Gefässdilatation und zu Blutungen in das umgebende Gewebe führt, welche theils per diapedesin, theils per rhexim erfolgen. Im weiteren Verlaufe kommt es zu kleinzelliger Infiltration an der Grenze von Mark und Rinde, die zunächst herdweise auftritt, um, bei Wiederholung der Lordose und specieller Empfänglichkeit des Thieres, zu diffuser Infiltration und Glomerulitis sich zu steigern.

So weit bin ich vorläufig in der Lage, den Process zu deuten und es wird Aufgabe weiterer Untersuchungen sein, einerseits die genaueren Bedingungen des Zustandekommens dieser Gewebsveränderungen, andererseits ihr feineres histologisches Detail festzustellen, was durch neuerliche Versuche und Verwendung diverser Fixations- und Färbungsmethoden geschehen soll.

Das Verhalten des Blutdruckes vor, während und nach der Lordosirung.

Die Absicht, tiefer in die Ursachen der auf mechanischem Wege erzeugten Albuminurie einzudringen, veranlasste die kymographische Blutdruckbestimmung, welche allerdings noch nicht über die ersten Anfänge hinausgekommen ist, indem einestheils die Zahl der Einzelversuche eine sehr kleine ist, anderentheils bei der bisherigen Versuchsanordnung nur die Verhältnisse bei der Lordosirung in Betracht gezogen werden



konnten. Auch über diese Fragen will ich in einer weiteren Mittheilung Genaueres bringen und hier nur die bisherigen Experimente kurz anführen.

Der früher erwähnte Versuch am curarisirten Thiere führte zu keinen brauchbaren Ergebnissen und soll daher ausser Betracht bleiben; es erübrigen also drei an nicht curarisirten Kaninchen vorgenommene Bestimmungen, welche in gewöhnlicher Weise (Einbinden der Canüle in die linke Carotis, Registrirung der Blutdruckschwankungen mit dem Quecksilbermanometer) angeordnet waren.

1. Bestimmung des Blutdrucks um 11 Uhr 50 Min. ergiebt Schwankungen zwischen 65 (130) und 61 (122) mm.

Lordosirung um 11 Uhr 51 Min. 5 Sec. Der Blutdruck steigt unmittelbar nachher auf 80 (160), und schwankt in den nächsten 150 Sec. der Verzeichnung zwischen 73 (146) und 67 (134).

Eine neuerliche Verzeichnung um 12 Uhr 17 Min. bei dem noch immer in Lordose befindlichen Thiere ergiebt während 60 Sec. Werthe zwischen 67 (134) und 62 (124).

Das gleiche Resultat liefert eine dritte um 12 Uhr 22 Min. durch 45 Sec. vorgenommene Registrirung.

Nach der hierauf vorgenommenen Entlordosirung steigt der Blutdruck auf 70 (140), um dann steil auf 61 (122) abzufallen und sich dann allmählich (innerhalb 25 Sec.) auf 61 (122) bis 56 (112) einzustellen.

Eine um 12 Uhr 30 Min. vorgenommene nochmalige Registrirung giebt Zahlen zwischen 63 (126) und 57 (114).

2. Verzeichnung des Blutdruckes um 11 Uhr 43 Min. durch 46 Sec. ergiebt Werthe zwischen 63 (126) und 53,5 (107).

Um 11 Uhr 45 Min. wird das Thier in Lordose gebracht und der Blutdruck durch 73 Sec. registrirt; er schwankte zwischen 71 (142) und 66 (132).

Um 12 Uhr nochmalige Verzeichnung am lordosirten Thiere durch 33 Sec. Werthe von 65 (130) bis 61,5 (123).

Um 12 Uhr 15 Min. abermalige Registrirung in Lordose durch 43 Sec.: 58 (116) bis 55 (110).

Um 12 Uhr 30 Min. 60 (120) bis 55 (110).

Während der nunmehr vorgenommenen Entlordosirung Anstieg auf 62 (124) und ziemlich steiler Abfall auf 50 (100), in den nächsten 20 Sec. bewegt sich der Blutdruck zwischen 50 (100) und 47 (94), um dann, innerhalb 150 Sec., auf 64 (128) bis 53 (106) anzusteigen.

Eine letzte Verzeichnung um 12 Uhr 45 Min. durch 100 Sec. giebt Werthe zwischen 56 (112) und 50 (100).

3. In diesem Versuche wurde die Lordose mehrmals erzeugt und aufgehoben.

11 Uhr 45 Min., Verzeichnung durch 110 Sec., 64 (128) bis 58 (116).

Lordosirung: Anstieg auf 72 (134) und Einstellung nach 20 Sec. auf 62 (124) bis 60 (120), nach weiteren 65 Sec. auf 57 (114) bis 55 (110).

Neuerliche Registrirung am lordosirten Thiere um 12 Uhr 22 Min. (durch 30 Sec.) giebt Zahlen zwischen 58 (116) und 55 (110).



Entlordosirung um 12 Uhr 26 Min.; Anstieg des Blutdrucks auf 63 (126), plötzliches Absinken auf 43,5 (87) und nach 12 Sec. Einstellung auf 51 (102) bis 46 (92).

Neuerliche Lordosirung um 12 Uhr 50 Min. Der Blutdruck schwankt nach stattgehabter Lordosirung zwischen 62 (124) und 59 (118) und stellt sich innerhalb 70 Sec. auf 60 (120) bis 58 (116), nach weiteren 70 Sec. auf 59 (118) bis 57 (114) ein.

Nach Abnahme des Rollkissens sinkt er auf 41 (82), um sich nach 10 Sec. auf 50 (100) bis 48 (96) einzustellen.

Neuerliche Lordosirung um 12 Uhr 52 Min.: rascher Anstieg auf 75 (150), alsbaldiger Abfall auf 62 (124) bis 58 (116), welche Werthe auch bei der nächsten, um 12 Uhr 57 Min. vorgenommenen Aufnahme vorhanden sind.

Während der nunmehr vorgenommenen Entlordosirung gerinnt das Blut in der Carotis, so dass der Versuch beendet werden muss.

Es ist kaum möglich, aus diesen Bestimmungen irgend welche allgemeine Regeln abzuleiten. Der brüske Anstieg des Blutdrucks unmittelbar nach Vornahme der Lordosirung ist gewiss rein mechanischen Ursprungs, die daran sich schliessenden relativ höheren und erst langsam abklingenden Werthe deuten auf einen gewissen Grad von Stauung, der rasche und tiefe Abfall nach der Entlordosirung dürfte vielleicht in einem Shok seinen Grund haben. Doch sind dies alles blosse Vermuthungen, und wird es noch weiterer zahlreicher Aufnahmen bedürfen, um brauchbare Schlüsse ziehen zu können.

Fasse ich die Ergebnisse der vorstehenden experimentellen Untersuchungen kurz zusammen, so glaube ich dies in folgenden Sätzen thun zu dürfen:

1. Durch die verschiedensten mechanischen Eingriffe unblutiger Natur lässt sich bei Kaninchen Albuminurie und Ausscheidung vesicaler und renaler Formelemente erzielen.

2. Diese Manipulationen sind sowohl solche, bei denen eine Streckung oder Lordosirung der Wirbelsäule erfolgt, als solche, bei denen dieselbe sicher ausgeschlossen erscheint.

3. Auch das Moment der Stauung im Bereiche der Abdominalorgane ist nur bei einem Theil der Stellungsanomalien und sonstigen Proceduren wirksam, bei einem anderen kommt es gänzlich in Wegfall.

4. Als gemeinsamen ätiologischen Faktor vermuthe ich eine Stromverlangsamung im Kreislaufgebiete der Nieren, welche erst durch speciell darauf gerichtete Untersuchungen nachzuweisen ist.

5. Die Stärke der so erzielten Albuminurie wechselt, ebenso werden auf diese Weise bald nur das mit Essigsäure fällbare Eiweiss, bald nur das mit Ferrocyankali präcipitable, meist jedoch beide Kategorien zur Secretion gebracht.

6. Die Empfänglichkeit der Thiere für derartige Eingriffe ist eine wechselnde und kann bis zu einem gewissen Grade durch die Fütterungsart oder durch Nahrungsentziehung beeinflusst werden.

7. Durch wiederholte Lordosirung gelingt es mitunter, bei den Thieren



den Befund einer acuten Nephritis zu erzeugen, die zu schweren Krankheitserscheinungen führt und auch den Tod verursachen kann.

8. Das Studium der histologischen Veränderungen macht es sehr plausibel, dass die durch Lordosirung erzeugte Stauung und Zerrung im Bereiche der Nierengefässe mit consecutiven Blutaustritten ins Gewebe den ersten Anstoss zur Genese der nephritischen Veränderungen abgiebt.

9. Die Aehnlichkeit des histologischen Befundes der arteficiell auf mechanischem Wege erzeugten Nephritis mit dem bei Pädonephritis erhobenen macht eine ätiologische Analogie, also den Uebergang orthotischer (lordotischer) Albuminurie in Nierenentzündung, wahrscheinlich.

10. Durch Lordosirung wird der allgemeine Blutdruck in der Weise beeinflusst, dass er etwas ansteigt und dann langsam absinkt; Entlordosirung hat brüskes Fallen desselben auf niedrige Werthe mit folgendem allmählichen Wiederanstieg zur Folge.

Literatur.

Die älteren Literaturangaben (bis zum Jahre 1888) sind dem Buche von E. Lecorché und Ch. Talamon: Traité de l'Albuminurie, Paris, O. Doin, 1888 entnommen.

Courcoux, A., Les albuminuries orthostatiques. Paris 1904. J. Rousset.

Heubner, O., Ergebnisse der inneren Medicin und Kinderheilkunde. 2. Bd. S. 567. Berlin 1908. J. Springer.

Jehle, L., Die lordotische Albuminurie. Leipzig und Wien 1909. F. Deuticke.

Nothmann, H., Verhandl. der 25. Versamml. d. deutsch. Gesellsch. f. Kinderheilk. Wiesbaden 1909. S. 152. J. F. Bergmann.

Derselbe, Archiv f. Kinderheilk. Bd. 49. S. 216. 1909.

Orth, J., Verhandl. d. deutschen patholog. Gesellsch. 9. Tagung. Jena 1906. S. 109. G. Fischer.

Posner, C., Verhandl. d. deutschen urolog. Gesellsch. I. Congress. Berlin 1908. S. 470. O. Coblentz.

Seelig, A., Archiv für experim. Pathologie. 1891. Bd. 28. S. 265 und 1894. Bd. 34. S. 20.

Derselbe, Zeitschr. f. Urologie. 1909. Bd. III. S. 353.

Vire, J., De l'albuminurie orthostatique. Thèse de Lyon. Stoock u. Co. Lyon 1900.

Im Uebrigen verweise ich auch auf das meinem Referate über orthotische (lordotische) Albuminurie in den Verhandlungen der pädiatrischen Section des XVI. internat. medicin. Congresses in Budapest beigegebene Literaturverzeichniss.



XXVIII.

Aus der K. Universitäts-Kinderklinik in München.
(Vorstand: Prof. Dr. M. Pfaundler.)

Ueber Nährstoffzwischenkörper im Blute.

Von

Dr. **Saburo Noda.**

[Mit Versuchen von Dr. E. Moro und L. Kaumheimer[1]).]

Aus der Fragestellung, die Pfaundler im Verfolg der Ehrlichschen Theorie bezüglich des Assimilationsprocesses und seiner Störungen gewonnen hat (vergl. Münchn. med. Wochenschr. 1907. No. 44 und Verhandlungen der Gesellschaft f. Kinderheilkunde. 1907 und 1908. Dresden und Cöln) ergiebt sich die Forderung, nach dem Vorkommen von Nährstoffzwischenkörpern („Tropholysinen", „tropholytischen", „Eiweiss-Amboceptoren") im Serum unter verschiedenen Bedingungen zu fahnden. Solcher Nachforschung können theoretisch vorläufig zwei Methoden dienen, nämlich erstens das Studium der durch die fraglichen Substanzen vermittelten Einwirkung von Complementen auf die Nährstoffe und der an diesen einhergehenden Veränderungen, zweitens das Verfahren der Complementbindung. Jene Methode, eine physiologisch-chemische, konnte vorläufig von uns aus rein äusseren Gründen nicht in Anwendung gezogen werden; es wurde daher letztere gewählt, deren sich auch schon Wassermann und Citron zu gleichem Zwecke bedient haben.

Versuche der I. Reihe.

Als Antigen wurden zunächst Glykogen, Pepton Chapoteau und Pepton Witte (in Anlehnung an Wassermann und Citron), ferner Leuzin, Tyrosin und einige Peptide, nämlich Leuzyl-Glyzin, Glyzyl-Glyzin und Glyzinanhydrit, dann Natrium butyricum und Glycerin, endlich Laktose und Dextrose gewählt.

Es galt die Verhältnisse bei Mensch und Thier, bei jugendlichen und älteren Individuen unter physiologischen wie pathologischen Bedingungen zu prüfen.

---

1) Die Versuche der ersten Reihe wurden von den genannten Herren in den Jahren 1907 und 1908 ausgeführt und dem Verfasser zur Publication in vorliegender Arbeit überlassen.

Technik. Das hämolytische System bestand aus 5 oder 10proc. Hammel-Erythrocytenemulsion, aus entsprechenden, in der üblichen Weise ausgewertheten Mengen von Hammel-Erythrocyten-Immunserum vom Kaninchen und frischem Meerschweinchenserum als Complement. Das „tropholytische" System bestand aus dem betreffenden Nährstoff in wässriger Lösung als Antigen, dem fraglichen Zwischenkörper in dem zu untersuchenden inactivirten Serum (durchweg bezeichnet als inactives „Serum X") und dem besagten Complement aus Meerschweinchenserum als dem Objecte der Concurrenz. Es musste auch hier von vorne herein damit gerechnet werden, dass das fragliche Serum, sowie das Antigen jedes an und für sich hemmend wirken und zwar in einem von den verschiedenen Versuchsbedingungen abhängigen Maasse. Daraus ergab sich die Forderung in jedem einzelnen Falle die hemmende Wirkung des Serums einerseits, des Antigens anderseits zu ermitteln und zwar genau unter den für den combinirten Versuch geltenden Bedingungen. Es zerfiel jede Bestimmung somit in

A. Vorversuche und
B. den Hauptversuch.

Die ersteren bestanden aus 2 Serien von Proben, in denen jene Menge des inactiven Serums X einerseits und jene Menge des Antigens anderseits ermittelt wurde, deren Zusatz zu dem hämolytischen System das Auftreten einer completten Hämolyse eben noch nicht erkennbar hemmt, d. h. eben noch nicht einen Blutkörperchenrest nach der üblichen Bebrütungsdauer hinterlässt. Diese Menge wurde als Grenzwerth durchweg mit „lim inactives Serum X", bezw. „lim Nährstoff" („lim Glykogen", „lim Pepton Chapoteau" etc.) bezeichnet. Aber auch diesen Bestimmungen der eben noch nicht selbstständig hemmenden Mengen von Serum und Nährstoff musste eine Serie von Proben vorangehen, nämlich dienend zur Ermittlung der zur Lösung der bestimmten gleichmässig sensibilisirten Blutkörperchenmenge eben ausreichenden Complementmenge. Einerseits war das Zutagetreten eines Ablenkungseffectes an das tropholytische System nur bei Verwendung dieses Minimums an Complement zu gewärtigen und anderseits zeigte sich, dass dieses Minimum nur wenig überschritten werden darf, damit die erwähnten lim-Bestimmungen einwandfrei gelingen. Wurde nämlich ein Complementüberschuss verwendet, so ergaben sich in jenen Serien häufig Unstimmigkeiten, die ein einwandfreies Ergebniss zu gewinnen nicht gestatteten. Es zeigte sich z. B., dass bei der Verminderung der zugesetzten Antigenmenge die Anfangs vorhandene Hemmung zwar bei einem bestimmten lim verschwindet, bei weiterer Verminderung des Zusatzes aber neuerdings bemerkbar wird (Sattelcurven!).

Das Complementminimum, das noch complett hämolysirt, wurde als „lim Complement" bezeichnet und zumeist (wo nichts anderes bemerkt) sowohl zur Ermittlung der eben noch nicht hemmenden Nährstoff- und Serum X-Mengen als auch im Hauptversuche verwendet. Nicht jedem Vorversuche ist übrigens ein Hauptversuch angeschlossen.

Die lim-Bestimmungen waren manchmal insofern nur incomplette, als die fragliche Grenze nicht durch Interpolation: $n < \lim < N$ nahezu

ziffernmässig festgelegt, sondern nur ermittelt wurde, dass sie kleiner bezw. grösser als ein ziffernmässig erhobener Werth sein müsse (lim $<$ n, bezw. lim $>$ n). Dies ist natürlich beim Ergebniss des Hauptversuches entsprechend berücksichtigt.

Beim Hauptversuche wurde — wie üblich — zunächst das tropholytische System complettirt bezw. die Complettirung versucht und erst nachträglich das sensibilisirte hämolytische Antigen zugesetzt.

Es musste damit gerechnet werden, dass die selbstständige Hemmungswirkung der verwendeten Mengen von Nährstoffantigen und von inactivem Serum X, selbst wenn sie — jede für sich — noch keinen erkennbaren Ausschlag hätte ergeben können, durch Summation eine „Complementablenkung" vortäusche. Es wurde daher zum Hauptversuche meist nur ein Bruchtheil des lim-Nährstoffes und des lim-Serum X verwendet. In anderen Fällen wurde zwar der volle lim-Werth oder sogar ein Multiplum hinzugefügt, dann aber der Hemmungseffect im Hauptversuche mit jenem in den parallelen Vorversuchen verglichen. Die Stufen des hämolytischen Effectes wurden wie üblich geschätzt:

Hämolyse:
- complett = V,
- fast complett = IV,
- stark = III,
- mässig = II,
- fast keine = I,
- keine = 0.

Betrug dann die Differenz der beiden Parallelversuche
- nur eine dieser Stufen, so wurde die Hemmung im Hauptversuche gewerthet als „Spur",
- 2 dieser Stufen, so wurde die Hemmung im Hauptversuche gewerthet als „vorhanden",
- 3 dieser Stufen, so wurde die Hemmung im Hauptversuche gewerthet als „stark",
- 4 dieser Stufen, so wurde die Hemmung im Hauptversuche gewerthet als „fast complett",
- 5 dieser Stufen, so wurde die Hemmung im Hauptversuche gewerthet als „complett";
- ergab sich keine erkennbare Differenz, so wurde die Hemmung als „Null" bezeichnet.

Durch grossen Ueberschuss von inactivem Serum X im Hauptversuche wurde die Hemmung mitunter aufgehoben und zwar auch dann, wenn solche Wirkung bei der Bestimmung von lim Serum X im Vorversuche nicht zu Tage getreten war.

Bei Untersuchungen des Serums erwachsener Menschen ergab sich mitunter dadurch eine Schwierigkeit, dass das Serum die Erythrocyten agglutinirte, was bekanntlich die Lösung behindert. Solche Versuche wurden entweder gar nicht oder mit dem Hinweise auf die nicht völlige Zuverlässigkeit mitgetheilt.

Das Ergebniss der Bestimmungen der I. Versuchsreihe ist in den Tabellen I, 1 bis I, 5 übersichtlich dargestellt.



Tabelle I, 1. Versuche mit Meerschweinchenserum.

A. Bestimmungen von lim Complement, lim Nährstoff, lim inactivirtes Serum X.

	Meerschwein I	Meerschwein II	Meerschwein III	Meerschwein IV	Meerschwein IV	Meerschwein V
lim Complement	0,02	0,005	0,01	$<$0,005	0,01	0,005
lim Glykogen .	0,00025 [bei $^1/_1$ lim Compl.]	0,0005 [bei $^2/_1$ lim Compl.]	$<$0,0005 [bei $^1/_1$ lim Compl.]	—	—	0,0004 bei $^1/_1$ lim Compl.
lim Chapoteau	$<$0,002	0,008	0,004	—	—	—
lim Leuzin . .	$<$0,002	$>$0,0008	0,0016	—	—	—
lim Tyrosin . .	$<$0,0001	$\geqq$0,0004	$<$0,002	—	—	—
lim Glycerin .	$<$0,005	$\geqq$0,02	0,02	—	—	—
lim Natrium butyr. . . .	—	—	—	$<$0,0001 [bei mehr als $^2/_1$ lim Compl.]	0,00005 [b. $^1/_1$ lim Compl.]	—
lim Leuzylglyzin	—	—	—	0,0003 (?)	$\geqq$0,0007	—
lim Glyzin-anhydr. . .	—	—	—	$<$0,00008	$<$0,00004	—
lim inact. Serum X	—	—	—	—	—	0,008 bei $^1/_1$ lim Compl.

B. Hauptversuch (bei Meerschweinchen V mit Glykogen).

Menge von Complement	Menge von Nährstoff	Menge von inactiv. Serum X	Hemmung
$^1/_1$ lim	$^3/_4$ lim	ca. 12 lim	null
		ca. 4—6 lim	vorhanden
		$^5/_4$, $^4/_4$, $^3/_4$ lim	stark
		$^2/_4$, $^1/_4$ lim	vorhanden
		$^1/_8$ lim	Spur

Tabelle I, 2. Versuche mit Kaninchenserum.

A. Bestimmungen von lim Complement, lim Nährstoff und lim inactivirtes Serum X.

	Kaninchen Ia	Kaninchen Ib (2 Mon. alt).	Kaninchen II (2 Mon. alt.)	Kaninchen III (1 Jahr, Mutterthier).	Kaninchen IV (älteres Thier)	Kaninchen V (älteres Thier)	Kaninchen VI
lim Complement . .	$\leqq$ 0,01	0,005	0,005	0,005	0,00125	0,01	0,02
lim Glykogen . . .	—	0,0004 (bei $^1/_2$ lim Compl.)	0,0006 (bei $^1/_1$ lim Compl.)	$>$ 0,0006 (bei $^1/_1$ lim Compl.)	0,001 (bei $^2/_1$ lim Compl.)	0,0004 [bei $^1/_1$ lim Compl.]	$<$ 0,0003 [bei $^1/_1$ lim Compl.]
lim Chapoteau . .	—	—	—	—	—	$<$ 0,001	$<$ 0,002
lim Witte	—	—	—	—	—	$<$ 0,0005	—
lim Leuzin	—	—	—	—	—	—	$<$ 0,0002
lim Tyrosin . . .	—	—	—	—	—	—	$<$ 0,0001
lim Glycerin	—	—	—	—	—	—	$<$ 0,1
lim Natr. butyric. .	—	—	—	—	—	—	$<$ 0,0004
lim Leuzylglyzin . .	—	—	—	—	—	—	$<$ 0,0003
lim Glyzylglyzin . .	—	—	—	—	—	—	$<$ 0,0003
lim inaktiv. Serum X	0,001 (bei $\geqq$ $^1/_1$ lim Compl.)	0,03 (bei $^1/_1$ lim Compl.)	0,004 (bei $^1/_1$ lim Compl.)	$<$ 0,002 (bei $^1/_1$ lim Compl.)	0,002 (bei $^2/_1$ lim Compl.)	0,1 (bei $^1/_1$ lim Compl.	0,02 (bei $^1/_1$ lim Compl.

B. Hauptversuche.

Thier-No., Nährstoff-Qualität	Menge von Complement	Menge von Nährstoff	Menge von inact. Serum X	Hemmung
I b, Glykogen . . .	1/1 lim	3/4 lim	5/3 lim	stark
			2/3 lim	fast complett
			1/3 lim	stark
			ca. 1/4 lim	Spur
			$\leqq$ 1/5 lim	Null
II, Glykogen . . .	1/1 lim	1/1 lim	> ca. 8 lim	vorhanden
			5/2 lim	fast complett
			4/2 lim	fast complett
			3/2 lim	fast complett
			2/2 lim	complett
			1/4 lim	complett
III, Glykogen . . .	1/1 lim	$\leqq$ 1/2 lim	> 50 lim	Null
			> 25 lim	Spur
			> 15 lim	vorhanden
			> 5 lim	"
			> 4 lim	Spur
			> 3 lim	vorhanden
			> 2 lim	Null
			> 1 lim	Null
IV, Chapoteau . .	2/1 lim	3/4 lim	15—50 lim	Spur
			5 lim	vorhanden
			4 lim	Spur
			3 lim	Spur
			2 lim	vorhanden
			1 lim	stark
V, Glykogen . . .	1/1 lim	1/2 lim	1/1 lim	vorhanden
V, Chapoteau-Pepton .	1/1 lim	> 1/2 lim	1/1 lim	fragl. Spur
V, Witte Pepton . .	1/1 lim	> 1/2 lim	1/1 lim	fragl. Spur
VI, Glykogen . . .	1/1 lim	> 1/1 lim	1/2 lim	Spur
VI, Chapoteau-Pepton	1/1 lim	> 1/1 lim	1/2 lim	Spur
VI, Leuzin	1/1 lim	> 1/1 lim	1/2 lim	Null
VI, Tyrosin . . .	1/1 lim	> 1/1 lim	1/2 lim	Spur
VI, Glycerin . . .	1/1 lim	> 1/1 lim	1/2 lim	Null
VI, Natr. butyr. . .	1/1 lim	> 1/1 lim	1/2 lim	Null
VI, Leuzylglyzin . .	1/1 lim	> 1/1 lim	1/2 lim	Null
VI, Glyzylglyzin . .	1/1 lim	> 1/1 lim	1/2 lim	Null

Tabelle I, 3. Versuche mit Serum normaler Erwachsener (A bis J).

A. Bestimmungen von lim Complement, lim Nährstoff, lim inactivirtes Serum[1]).

	A	B	C	D	E	F	G		H	J
lim Compl. .	0,1[2])	0,1[2])	0,1[2])	0,01	0,01	0,1[2])	0,005		0,005	0,00125
lim Glykogen	< 0,0003	?[3])	<0,00006	<0,0002	0,0001	—	0,0001	(bei 2 lim Complement)	wie G	0,0004 (bei 2 lim Compl.)
lim Chapoteau	< 0,002	< 0,002 ?[3])	?	0,004	0,006	—	0,004(?)			0,001 (bei 2 lim Compl.)
lim Leuzin .	< 0,0002	< 0,000125	<0,000016	<0,0005	≧0,0005	—	?			—
lim Tyrosin	< 0,0001	< 0,0001	0,00008	<0,0002	≧0,0002	—	≧0,0002			—
lim Glycerin	< 0,1	< 0,005	—	—	≧0,1	—	≧0,1			—
lim Natr. butyric. .	< 0,0004	—	0,0000215	—	0,00025	—	0,004			—
lim Leuzyl-glyzin . .	< 0,00035	—	0,00008	—	—	—	—		—	—
lim Glyzin-anhydr. .	< 0,00035	—	0,00008	—	—	—	—		—	—
lim inact. Serum X .	—	—	—	<0,0002	—	> 0,15	≧ 0,2 (bei 2 lim Compl.)		≧ 0,2 (bei 2 lim Compl.)	≦ 0,002 (bei 2 lim Compl.)

B. Hauptversuche.

Individuum, Nährstoff-Qualität		Menge von Complement	Menge von Nährstoff	Menge von inactiv. Serum X	Hemmung
G	Glykogen	2 lim	3 lim	≦ $^1/_2$ lim	Spur
	Pepton Chapoteau .	do.	$^3/_4$ lim (?)	do.	Spur
	Tyrosin	do.	≦ $^1/_1$ lim	do.	Null
	Glycerin	do.	≦ $^1/_1$ lim	do.	Null
	Natr. butyr. . . .	do.	$^1/_1$ lim	do.	Spur
H	Glykogen	2 lim	3 lim	≦ $^1/_2$ lim	Spur
	Pepton Chapoteau .	do.	$^3/_4$ lim (?)	do.	Spur
	Tyrosin	do.	< $^1/_1$ lim	do.	Null
	Glycerin	do.	< $^1/_1$ lim	do.	Null
	Natr. butyr. . . .	do.	$^1/_1$ lim	do.	Null
J	Glykogen	2 lim	$^2/_4$—$^3/_4$ lim	4—50 lim	Spur
				2—3 lim	Spur
				$^1/_2$ lim	Spur
		2 lim	$^3/_4$ lim	1—50 lim	Null oder fragliche Spur

1) Die Bestimmungen von lim Nährstoff und lim Serum X wurden — wo nicht anders bemerkt — durchweg mit $^1/_1$ lim Complement ausgeführt.

2) In diesen Versuchen diente Menschenserum als Complement.

3) Bestimmung gehindert durch Agglutination.

Tabelle I, 4. Versuche mit Serum normaler Föten und Säuglinge.

A. Bestimmungen von lim Complement, lim Nährstoff- und lim inactivirtes Serum X.

	Fötus I	Fötus II	Fötus III	Fötus IV	Säugling A (gesundes Flaschenkind)	Säugling B, 2 Mon. (gesundes Flaschenkind)
lim Complement .	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,01
lim Glykogen . .	0,0006	0,0002	< 0,0001	≧ 0,0008	0,0006	0,0003
lim Chapoteau-Pept.	—	≧ 0,002	0,003	0,004	—	0,006
lim Witte-Pepton .	—	≦ 0,00025	—	—	—	—
lim Dextrose . . .	—	≧ 0,04	—	—	—	—
lim Lektose . . .	—	≧ 0,04	—	—	—	—
lim Leuzin . . .	—	—	≧ 0,0004	≧ 0,0004	—	0,0004
lim Tyrosin . . .	—	—	≧ 0,0002	≧ 0,0002	—	≧ 0,0002
lim Glycerin . . .	—	—	≦ 0,1	≧ 0,1	—	≧ 0,1
lim Natr. butyric. .	—	—	0,0004	0,0006	—	≧ 0,0008
lim inactiv. Serum X.	0,002	0,01	0,001[1]	0,0005[1]	0,5	≧ 0,15

Die Bestimmungen des lim Nährstoff und lim inactiv. Serum sowie die Hauptversuche sind ausgeführt bei Fötus III und Fötus IV $^2/_1$ lim, sonst mit $^1/_1$ lim Complement.

B. Hauptversuche.

Individuum, Nährstoff-Qualität		Menge von Nährstoff	Menge von inactivem Serum X	Hemmung
Fötus I,	Glykogen	$^1/_2$ lim	> 1 bis > 50 lim	Null oder Spur
Fötus II	Glykogen	$^1/_1$ lim	$^8/_{10}$ lim	vorhanden
	Chapoteau	≦ $^3/_4$ lim	$^8/_{10}$ lim	Spur
	Witte	≧ $^2/_5$ lim	$^8/_{10}$ lim	Spur
	Dextrose und Laktose .	≦ $^1/_1$ lim	$^8/_{10}$ lim	Spur
Fötus III	Glykogen	> $^1/_1$ lim	$^1/_2$ lim	Null
	Chapoteau . , . . .	$^1/_2$ lim	$^1/_2$ lim	Null
	Leuzin	≦ $^1/_1$ lim	$^1/_2$ lim	Null
	Tyrosin	≦ $^1/_1$ lim	$^1/_2$ lim	Null
	Glycerin	≧ $^1/_1$ lim	$^1/_2$ lim	Null
	Natr. butyr.	$^1/_2$ lim	$^1/_2$ lim	Null
Fötus IV	Glykogen	≦ $^3/_4$ lim	$^1/_1$ lim	Spur
	Chapoteau	$^3/_4$ lim	$^1/_1$ lim	Spur
	Leuzin	≦ $^1/_1$ lim	$^1/_1$ lim	Spur
	Tyrosin	≦ $^1/_1$ lim	$^1/_1$ lim	Spur
	Glycerin	≦ $^1/_1$ lim	$^1/_1$ lim	Spur
	Natr. butyr.	$^2/_3$ lim	$^1/_1$ lim	Spur

1) Bei den beiden Föten III und IV ergab sich (in Folge der relativ hohen Complementmenge) bei Auswerthung von lim inact. Serum eine Sattelcurve und damit ein zweiter Eventualwerth dieses lim. Im Hauptversuch sind bei Fötus III und IV beide Werthe berücksichtigt worden und haben die beiden Reihen identische Ergebnisse gehabt.



Individuum, Nährstoff-Qualität		Menge von		Hemmung
		Nährstoff	inactivem Serum X	
Säugling A	Glykogen	$^{1}/_{2}$ lim	2 lim	Null
Säugling A	do.	$^{1}/_{2}$ lim	1—$^{1}/_{10}$ lim	Spur
Säugling A	do.	$^{1}/_{2}$ lim	$^{1}/_{25}$ lim	Null
Säugling B	Glykogen	2 lim	$< {}^{2}/_{3}$ lim	Null
Säugling B	Chapoteau	$^{2}/_{3}$ lim	$\leqq {}^{2}/_{3}$ lim	Null
Säugling B	Leuzin	$^{1}/_{2}$ lim	$\leqq {}^{2}/_{3}$ lim	Null
Säugling B	Tyrosin	$< {}^{1}/_{1}$ lim	$\leqq {}^{2}/_{3}$ lim	Null
Säugling B	Glycerin	$\leqq {}^{1}/_{1}$ lim	$\leqq {}^{2}/_{3}$ lim	Null
Säugling B	Natr. butyr.	$\leqq {}^{3}/_{4}$ lim	$\leqq {}^{2}/_{3}$ lim	Null

Tabelle I, 5. Versuche mit Serum Kranker.

A. Bestimmungen von lim Complement, lim Nährstoff und lim inactivirtes Serum X.

	Typhus-kranker Erwachsener	Scharlach-krankes älteres Kind	Säugling Held	Säugling Semler	Säugling Zöllner	Säugling Bullacher	Säugling Meier		Säugling Schmidt
lim Complement .	$\geqq$ 0,0005	0,005	0,1	0,1	0,1	0,05	0,05	0,01	0,05
lim Glykogen . .	$<$ 0,0001	0,0002	—	—	—	—	—	—	—
lim Chapoteau-Pepton . . .	0,003	0,004	—	—	—	—	—	—	—
lim Leuzin . . .	$>$ 0,0004	$>$ 0,0004	—	—	—	—	—	—	—
lim Tyrosin . .	$\geqq$ 0,0002	$\geqq$ 0,0002	—	—	—	—	—	—	—
lim Glycerin . .	$<$ 0,1	$\leqq$ 0,1	—	—	—	—	—	—	—
lim Natr. butyr. .	0,0004	$\geqq$ 0,0008	—	—	—	—	—	—	—
lim inact. Serum X	$\geqq$ 0,2	$\geqq$ 0,15	$\geqq$ 0,3	$\geqq$ 0,2	0,05	$<$ 0,01	$<$ 0,025	0,05	$<$ 0,005

Die Bestimmungen von lim Nährstoff und lim inactiv. Serum X, sowie die Hauptversuche wurden angestellt in den beiden ersten Fällen mit $\leqq$ 2 lim Complement, sonst mit $^{1}/_{1}$ lim Complement. Bei der Untersuchung von Säuglingsserum dienten vielfach frisches Menschenserum (als Complement) und sensibilisirte Menschen-Erythrocyten.

B. Hauptversuche.

Individuum, Nährstoff-Präparat		Menge von		Hemmung
		Nährstoff	inact. Serum	
Typhuskranker Erwachsener	Glykogen . .	$> {}^{1}/_{1}$ lim	$< {}^{1}/_{2}$ lim	Null
Typhuskranker Erwachsener	Chapoteau .	$^{1}/_{2}$ lim	$\leqq {}^{1}/_{2}$ lim	Null
Typhuskranker Erwachsener	Leuzin . . .	$< {}^{1}/_{1}$ lim	$\leqq {}^{1}/_{2}$ lim	Null
Typhuskranker Erwachsener	Tyrosin . .	$\leqq {}^{1}/_{1}$ lim	$\leqq {}^{1}/_{2}$ lim	Null
Typhuskranker Erwachsener	Glycerin . .	$\geqq {}^{1}/_{1}$ lim	$\leqq {}^{1}/_{2}$ lim	Null
Typhuskranker Erwachsener	Natr. butyr.	$^{1}/_{2}$ lim	$\leqq {}^{1}/_{2}$ lim	Null
Scharlachkrankes älteres Kind	Glykogen . .	$^{2}/_{1}$ lim	$< {}^{2}/_{3}$ lim	Null
Scharlachkrankes älteres Kind	Chapoteau .	$^{3}/_{4}$ lim	$\leqq {}^{2}/_{3}$ lim	Null
Scharlachkrankes älteres Kind	Leuzin . . .	$< {}^{1}/_{1}$ lim	$\leqq {}^{2}/_{3}$ lim	Null
Scharlachkrankes älteres Kind	Tyrosin . .	$\leqq {}^{1}/_{1}$ lim	$\leqq {}^{2}/_{3}$ lim	Null
Scharlachkrankes älteres Kind	Glycerin . .	$\geqq {}^{1}/_{1}$ lim	$< {}^{2}/_{3}$ lim	Null
Scharlachkrankes älteres Kind	Natr. butyr. .	$< {}^{3}/_{4}$ lim	$< {}^{2}/_{3}$ lim	Null



Versuche der II. Reihe.

Antigen aus Kaninchenserum.

Die von der Zelle aufzunehmenden und zu erledigenden Nährstoffe werden durch das Blut zugeführt; es ist wohl nahezu sicher, dass sie im Plasma bzw. Serum enthalten sind und zwar in jener Form, in der sie — unter den von Pfaundler vermeinten anormalen und ungünstigen Bedingungen — Antigencharakter annehmen, d. h. Immunreaction auslösen und Nährstoffantikörperbildung verursachen können. Daher verwendete ich in einer weiteren Reihe von Versuchen an Stelle der chemisch mehr oder weniger definirten Substanzen wie Glykogen, Pepton etc. direct Serum als jenes Antigen, das mit den fraglichen Nährstoffzwischenkörpern bei der Complementbindungsprobe in Reaction treten sollte.

Ein Ausschlag konnte freilich a priori nur dann gewärtigt werden, wenn in dem zu untersuchenden Serum nicht etwa das Antigen ohnedies in Ueberschuss vorhanden sein sollte gegenüber den fraglichen Antikörpern.

Um die im Serum enthaltenen Nährstoffe haltbar und gleichmässig

Tabelle II.

A. Vorversuche.

	Kaninchen		Rind		Pferd		Schwein		Normaler Erwachsener	Säugling Fischer	Säugling Mühlbacher am 14. 2.	Säugling Mühlbacher am 2. 3.	Säugling Papp am 19. 2.	Säugling Papp am 1. 3.	Säugling Serein am 19. 2.	Säugling Serein am 2. 3.
lim Complement . .	0,05	0,025	0,05	0,025	0,05	0,025	0,05	0,025	0,05	0,05	0,05	0,025	0,05	0,025	0,05	0,025
lim Serumantigen .	0,2	0,25	0,2	0,25	0,2	0,25	0,2	0,25	0,2	0,2	0,2	0,25	0,2	0,25	0,2	0,25
lim inact. Serum X.	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,3	0,3	0,4	0,1	0,1	0,2	0,2	0,3	0,3	0,2	0,25

B. Hauptversuche.

	Kaninchen		Rind		Pferd		Schwein		Normaler Erwachsener	Säugling Fischer	Säugling Mühlbacher am 14. 2.	Säugling Mühlbacher am 2. 3.	Säugling Papp am 19. 2.	Säugling Papp am 1. 3.	Säugling Serein am 19. 2.	Säugling Serein am 2. 3.
Hemmung bei $^1/_1$ lim Complement, $^1/_2$ lim Antigen, $^1/_2$ lim inact. Serum X.	Null	Null	Null	Null	Null	Null	Null	Null	Null	Null	Null	Null	Null	Null	Null	vorhanden
Kleinste Serummenge X, die im gleichen Versuch eben schon Hemmung ergiebt	—	0,15 ccm = 0,75 lim	—	0,125 ccm = 0,63 lim	—	0,2 ccm = 0,67 lim	—	0,25 ccm = 0,63 lim	0,075 ccm = 0,75 lim	—	—	0,125 ccm = 0,63 lim	0,2 ccm = 0,67 lim	0,225 ccm = 0,75 lim	—	0,125 ccm = 0,50 lim
Grösste Serummenge X, die im gleichen Versuch eben noch keine Hemmung ergiebt	—	0,125 ccm = 0,63 lim	—	0,1 ccm = 0,50 lim	—	0,175 ccm = 0,58 lim	—	0,225 ccm = 0,56 lim	0,05 ccm = 0,50 lim	—	—	0,1 ccm = 0,50 lim	0,175 ccm = 0,58 lim	0,2 ccm = 0,67 lim	—	0,1 ccm = 0,4 lim



wirksam zu gewinnen, wurde Serum aus arteriellem Kaninchenblute in sehr dünner Schicht auf einer Glasplatte rasch getrocknet und dann in Pulverform gebracht. Das Serumpulver wurde in 5 aufeinander folgenden Tagen je eine Stunde lang auf 75° C. erhitzt und dann im Eisschrank aufbewahrt. 0,4 g von diesem Serumpulver wurden zum Gebrauch in 100 ccm destillirten Wassers gelöst, 24 Stunden stehen gelassen, die Lösung abcentrifugirt und bei 60° C. bis zum halben Volumen eingeengt. Die so gewonnene Lösung ist im Folgenden als „Serumantigen" bezeichnet.

Die Versuchsanordnung gestaltete sich im Uebrigen analog wie in der ersten Reihe (Versuchsergebniss siehe Tabelle II S. 411).

Versuche der III. Reihe.

Vorverdaute Milch als Antigen.

Da es sich bei den in ihrem Wesen aufzuklärenden Ernährungsstörungen der Säuglinge zumeist um Schäden durch Verdauungsproducte von Kuhmilch handelt, wurde (auf den Rath von Herrn Geh.-Rath Paul Ehrlich) endlich versucht als Antigen bei den Complementbindungsversuchen vorverdaute Milch zu benutzen und zwar diente uns Backhausmilch, ein Präparat, das durch Lab- und Trypsineinwirkung auf Magermilch gewonnen ist. Die Backhausmilch wurde durch Centrifugirung entrahmt und von einem ungelösten Rückstande befreit; die fast klare Lösung („Milchantigen") diente (an Stelle der Serumantigenlösung oben) zu den Versuchen, deren Anordnung jener in der II. Reihe im Uebrigen entspricht.

Tabelle III.

A. Vorversuche.

	Normaler Erwachsener	Säugling Haugg	Säugling Meister	Säugling Schröbler	Säugling Singer, 28. 3.	Derselbe, 30. 3.
lim Complement	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025
lim Milchantigen	0,12	0,12	0,12	0,14	0,14	0,14
lim inact. Serum X . . .	0,08	0,08	0,225	0,08	0,08	0,08

B. Hauptversuche.

	Normaler Erwachsener	Säugling Haugg	Säugling Meister	Säugling Schröbler	Säugling Singer, 28. 3.	Derselbe, 30. 3.
Hemmung bei 1/1 lim Complememt, 1/2 lim Antigen, 1/2 lim inact. Serum X.	Null	Null	Null	Stark	Stark	Stark
Kleinste Serummenge X, die im gleichen System eben schon Hemmung ergiebt.	0,07 ccm = 0,88 lim	0,08 ccm = 1,00 lim	0,175 ccm = 0,78 lim	0,03 ccm = 0,38 lim	0,04 ccm = 0,50 lim	0,035 ccm = 0,44 lim
Grösste Serummenge X, die im gleichen System eben noch keine Hemmung ergiebt.	0,06 ccm = 0,75 lim	0,065 ccm = 0,81 lim	0,15 ccm = 0,67 lim	0,02 ccm = 0,25 lim	0,30 ccm = 0,38 lim	0,03 ccm = 0,38 lim

Bei der Verwerthung der Versuche wird man grosse Vorsicht walten lassen müssen. Um sicher zu gehen, soll von Ausschlägen die nur eine Stufe betragen, wo also das Ergebniss als „Spur Hemmung" bezeichnet

wurde, ganz abgesehen werden. Hiernach ergiebt ein Ueberblick über das gesammte Material Folgendes:

Untersucht wurden 53 Fälle, nämlich 20 (gesunde) Thiere (5 Meerschweinchen, 9 Kaninchen, je 2 Rinder, Pferde und Schweine), 18 normale menschliche Individuen (4 Föten, 3 Säuglinge, 11 Erwachsene), 14 kranke menschliche Individuen (13 Säuglinge, 1 älteres Kind, 1 Erwachsener). Manche von diesen Fällen wurden wiederholt geprüft.

Hauptversuche liegen vor von 36 Fällen (15 Thiere, 12 normale Menschen, 9 kranke Menschen).

Sicher positive Ausschläge einer auf (freie) Nährstoffzwischenkörper zu beziehenden Hemmung durch Complementbindung an das tropholytischen System (Hauptversuch) wurden nur in 8 (höchstens 10 Fällen) erzielt und zwar

bei dem untersuchten Meerschweinchen mit Glykogen als Antigen,
bei 3 (höchstens 4) der 8 untersuchten Kaninchen mit Glykogen als Antigen,
bei 1 der 8 untersuchten Kaninchen mit Pepton Chapoteau als Antigen,
bei 2 von den 7 untersuchten kranken Säuglingen mit Milchantigen,
bei 1 von den 7 untersuchten kranken Säuglingen mit Serumantigen[1]).

Hinsichtlich der Versuche mit Meerschweinchen und Kaninchen bestätigen unsere Befunde jene von Wassermann und Citron, die gleichfalls und zwar nur mit Glykogen und Pepton Chapoteau deutliche Ablenkungen erhalten hatten.

Vom Menschen liegen unseres Wissens Versuche bisher überhaupt noch nicht vor. Normale menschliche Individuen der verschiedenen Altersclassen ergaben uns mit keinem der angewandten Antigene einwandfreie positive Ausschläge. Diese beschränken sich vielmehr auf 3 Säuglinge mit schweren, langdauerden, tödtlich endenden Ernährungsstörungen.

Es wird von Interesse sein zu prüfen, ob diese Fälle etwas Gemeinsames und von den übrigen untersuchten Fällen (den negativen) Abweichendes haben. Hierüber ergiebt sich aus den Journalen, deren Auszug im Anhang mitgetheilt ist, folgendes:

Die Säuglinge standen im 3. bezw. im 8. Lebensmonate. Sie gingen alle 3 zu Grunde und zwar 4 Tage bis $3^1/_2$ Wochen nach der Untersuchung. Von den Säuglingen mit negativem Befunde starben 2 (Papp und Meister) 10 Tage nach der Untersuchung bezw. am Tage der Untersuchung. Es kann somit nicht gelten, dass etwa regelmässig kürzere oder längere Zeit vor dem Tode die fraglichen Substanzen nachweisbar werden. Es handelte sich in allen 3 positiven Fällen um schwere chronische Ernährungsstörungen bei von vornherein ungünstig veranlagten oder durch höchst unzweckmässiges Regime im Laufe der Zeit in einen irreparabeln ungünstigen Zustand gelangten Kindern. Der Zustand der chronischen Ernährungsstörung war mehrfach combinirt mit alimentär toxischen Er-

1) Fraglich ist der positive Ausfall bei einem menschlichen Fötus mit Glykogen.



scheinungen, in einem Falle mit Tuberculose. Die Kinder waren zum Theil schwer mit Kuhmilch überfüttert oder durch Mehlnahrung geschädigt.

Bei den negativ reagirenden Fällen lag vor: Geheilter Pemphigus neonatorum, Bronchitis bei Rachitis und leichter Ernährungsstörung (Ausgang in Heilung), Debilitas vitae bei Partus bigeminus und chronische Ernährungsstörung (mit tödtlichem Ausgang), Conjunctivitis blennorrhoica (Ausgang in Heilung), Bronchopneumonie bei Rachitis (mit tödtlichem Ausgang). Im Falle Serein war der Befund Anfangs ein negativer, nach erheblicher Verschlimmerung des Zustandes ein positiver.

Zu dem Hemmungsvermögen des inactiven Serums und dem Ausfalle der Complementbildungsprobe bestehen keine durchsichtigen und constanten Beziehungen:

lim Serum positive Fälle 0,2 0,08 0,008
0,25 0,08
negative Fälle 0,1--0,2—0,3—0,08—0,225
0,2 0,3

Bei Verwerthung dieser Befunde wird noch zu erwägen sein, dass der Bestand freier Zwischenkörper im Serum, auf den der positive Ablenkungsbefund hinweist, theoretisch ebensowohl durch eine absolute Vermehrung des Gehaltes an Nährstoffzwischenkörpern, als auch durch eine Verminderung des Gehaltes an Nährstoffen im kreisenden Blute bedingt sein kann.

Auf die Beziehungen dieser Nährstoffzwischenkörperbefunde im Serum schwer ernährungsgestörter Säuglinge zu Moros Befunden von Kuhmilchpräcipitin in gleichem Material (Münchener med. Wochenschr. 1906, No. 5) sei hingewiesen.

Auszug aus den Journalen der (im Hauptversuch) untersuchten kranken Säuglinge.

II. Reihe. Fischer. 8 Tage lang gestillt, dann mit Kuhmilch und Hafermehl ernährt. Kind ist trotz Ueberfütterung gut gediehen. Im Alter von 10 Tagen trat ein Ausschlag auf. Kind bei der Aufnahme 18 Tage alt, 3600 g schwer; es bestehen an einer Stelle des Körpers noch Blasenreste von einem in Abheilung begriffenen Pemphigus neonatorum benignus. Die Ernährungsfunctionen sind ziemlich befriedigend, der Allgemeinzustand ein sehr guter. Die Aufnahme war aus äusseren Gründen erfolgt und konnte Pat. nach 8 Tagen geheilt entlassen werden. Zur Zeit der Untersuchung bestanden Krankheitszeichen nicht mehr.

II. Reihe. Mühlbacher. Eltern und Geschwister gesund. Aus socialen Gründen von Geburt an künstlich ernährt, zuletzt mit $^3/_4$ Liter gezuckerter Milch, $^1/_4$ Liter Gerstenschleim in 6—8 Mahlzeiten pro 24 Stunden. Stets gut gediehen. Seit 12 Tagen soll etwas Husten bestehen; auch sei das Kind weniger munter und abgemagert. Die Pflege des Kindes durch die unter äusserst ungünstigen pecuniären Verhältnisse in sehr schlechter Wohnung lebenden Mutter dürfte alles zu wünschen übrig gelassen haben. Die Aufnahme wird mindestens vorwiegend aus rein äusseren Gründen angesprochen.

Bei der Aufnahme ist das Kind 16 Wochen alt, 59 cm lang, 3800 g schwer. Es ist etwas blass und schlaff. Es zeigen sich Spuren von beginnender Rachitis und bronchitische Geräusche. Die Stühle sind Anfangs leicht dyspeptisch, später trotz Magermilchfütterung „seifig". Der Zustand bessert sich, Fiebertemperaturen bestehen kaum, das Körpergewicht hat bei der Entlassung zugenommen.

II. Reihe. Papp. Zwilling, Querlage, rechtzeitig, schwer geboren, nicht gestillt, angeblich wegen Milchmangels. Mutter stets kränklich (bleichsüchtig, Gelenkrheumatismus). 3stündlich mit Büchsenmilch und Kümmelwasser ernährt. Die Nahrung fast

täglich erbrochen. Das Erbrechen wurde in der Milchcarenzperiode (seit 10 Tagen) noch häufiger. Stetige Abmagerung. Das Zwillingskind soll bei gleicher Ernährung bis heute gut gediehen sein.

Bei der Aufnahme (4 Wochen alt) sind die Körpermaasse des Kindes: 45 cm lang, 1820 g Gewicht, 29 cm Brustumfang. Bei der Einlieferung Körpertemperatur von 32,3°. Auch weiterhin neigt das Kind zu subnormalen Temperaturen, wird daher in der Couveuse gepflegt. Nebst sonstigen Zeichen der Debilitas vitae bestehen Intertrigo, Otitis ext. sin., Galactostase. Bei vorsichtiger und sorgfältiger Ernährung mit Kuhmilchverdünnung besteht ab und zu etwas Erbrechen. Die Stühle sind theils normal, theils dyspeptisch. Das Körpergewicht hebt sich und der Allgemeinzustand bessert sich in 10 Tagen erheblich. Als das Kind dann aus der Couveuse genommen wurde, ging es unter Erbrechen, Diarrhoen, Untertemperaturen, Nahrungsverweigerung in 5 Tagen zu Grunde.

Obductionsbefund: Debilitas vitae, allgemeine Atrophie, Bronchiolitis, Milzschwellung, Leberödem, Katarrh des oberen Dünndarmes.

II. Reihe. Serein. Kind rechtzeitig, kräftig geboren, wurde künstlich ernährt, weil es die Brust angeblich nicht nehmen wollte. 9mal täglich wurde Milch mit Haferschleim, Kandiszuckerwasser und von der 6. Woche an auch 3mal täglich Semmelmus gereicht. Die Milchmenge hat in letzter Zeit 1 Liter pro Tag betragen. Von der 6. Woche an lebt das Kind bei der es überbringenden Kostfrau. Diese will es schon krank übernommen haben. Es soll viel geschrieen, die Beine an den Leib gezogen haben, an Abführen (täglich 4—5mal) und Erbrechen (nach jeder Mahlzeit) leiden. Bei der Aufnahme ist das Kind 2 Monate alt, 54 cm lang, 3900 g schwer. Es scheint ziemlich kräftig angelegt, doch abgemagert. Die Gesichtsfarbe ist blass mit einem Stich ins Graublaue. Es besteht allgemeine musculäre Hypertonie, leichter Opisthotonus und Bewusstseinsstörung (keine Temperatursteigerung, keine Athmungsanomalie). Der Verdacht auf Meningitis bestätigt sich bei der Lumbalpunktion nicht. Soor, Heiserkeit. Stühle schleimig, zerfahren, stinkend. Ziemlich häufiges Erbrechen. Albuminurie, Glykosurie. Nach Theediät wird vorsichtig Magermilchernährung eingeleitet, worauf Temperatursteigerung. Auch Malzsuppe, Karottensuppe, präparirte Buttermilch werden nicht ertragen. Die Gewichtscurve schwankt während der ersten 14 Tage des Aufenthaltes. In der letzten Woche ohne Fieber, rascher Absturz. Versus finem tritt ein Lungenbefund r. h. u. auf.

Obductionsbefund: Bronchopneumonie, Pädatrophie, chron. Magendarmkatarrh, trübe Schwellung der Unterleibsorgane.

III. Reihe. Haugg, Prot. 1909/213. Aufgenommen und untersucht im Alter von 2 Monaten. Kräftiges Kind, 3 Wochen Brust; dann in Kost gegeben; unter ungünstigen Pflegeverhältnissen bei Halbmilch und Mehlmus etwas heruntergekommen. Gedeiht bei rationellem künstlichem Regime sehr gut. Ernährungsfunctionen normal, nur ausnahmsweise etwas dyspeptische Stühle. Vernachlässigte Conjunctivitis blennorrhoica. Geheilt entlassen.

III. Reihe. Meister, Prot. 1909/243. Aufgenommen und untersucht im Alter von $4^1/_2$ Monaten. Kräftig geborenes Kind, stets künstlich ernährt mit $^1/_4$ Milch, Tokayer Wein (!); später Nahrung aus einer Milchküche. 3 Monate lang recht gut gediehen. Erkrankte dann an Husten und einer Phlegmone in der Hinterhauptgegend. Die Ernährungsfunctionen blieben zufriedenstellend; erst seit 8 Tagen verschlechtert sich der Allgemeinzustand. Deutliche Rachitis mit Craniotabes, Hühnerbrust und Rosenkranz; systematische Lymphdrüsenschwellung; ausgedehnte paravertebrale pneumonische Infiltration beiderseits, an der Pat. zu Grunde geht.

III. Reihe. Schröbler, Prot. 1909/241. Aufnahme am 18. 3. 09 im Alter von $7^1/_2$ Monaten. Untersuchung am 25. 3. 09. 3 Monate lang von einer tuberculösen Mutter gestillt, dann mit Milch und Reismehl ernährt, stark überfüttert. Das Kind erhielt seine Nahrung Tags über in einer Krippe. Nachts über pflegte die Mutter und



gab Pat., so oft er schrie, zu trinken. Die im Laufe der Nacht gereichte Milchmenge hat ca. $^3/_4$ Liter betragen. Seitdem der Zustand verschlimmert ist und das Kind nicht mehr die Krippe besucht (einige Wochen), consumirt es täglich etwa $1\,^1/_2$ Liter gezuckerte Vollmilch und nicht genauer bestimmbare Mengen von eingekochtem Reismehl. (Die Milch allein würde einen Ernährungsquotienten von etwa 260 ergeben, die Gesammtnahrung einen solchen von über 300). Seit Geburt krank; andauernd Ernährungsstörungen und mangelhafte Zunahme; in letzter Zeit Zustand verschlechtert, zahllose grüne Stühle, Erbrechen, Abnahme, Husten.

4140 g schweres, elendes, mageres, blasses Kind mit Mikropolyadenie, Otorrhoe und Ohrknorpelgeschwür, Lungeninfiltration r. h. o., Tympanie, Milztumor, Colicystitis, unregelmässige Fieberbewegung, Husten, positiver Pirquet. Nach Thee- und Schleimdiät Malzsuppenfütterung. 3 Tage lang etwas Zunahme und Entfieberung, dann Gewichtsstillstand, Temperatursteigerung. 12 Tage nach der Aufnahme, 5 Tage nach der Untersuchung auf $^2/_3$ Milchfütterung (doch unabhängig von der Ernährung) Gewichtsabsturz, Erbrechen, dyspeptische Stühle, hohes Fieber. Buttermilch wird nicht ertragen. Völliger Zusammenbruch und Tod am 4. 4.

Obductionsbefund: Verkäste Bronchialdrüsen, disseminirte Knötchentuberculose der Lungen, Bronchiektasien, Stauungsleber, derbe Milzschwellung mit Miliartuberculose, parenchymatöse Degeneration der Nieren. Rhachitis.

In Summa ein ungünstig veranlagtes, später mächtig überfüttertes Kind, daneben tuberculöser Process, frühzeitig einsetzend und rasch fortschreitend.

III. Reihe. Singer, Prot. 1909/301. Untersucht im Alter von 3 Monaten. 6 von den 7 älteren Geschwistern sind im ersten Lebensjahre gestorben. Mutter Taglöhnerin, herzleidend. Anfangs wurde das in Steisslage schwer geborene Kind theilweise zu stillen versucht, doch war schon damals das Gedeihen bei häufigem Erbrechen und Abführen ein unbefriedigendes, weshalb nach 8 Wochen zu künstlicher Ernährung mit Kuhmilch und Kinderzwieback (Candiszuckerzusatz) geschritten wurde. Die in 24 Stunden 10 mal gereichte Nahrung enthielt damals insgesammt ca. $^1/_2$ Liter stark gezuckerte Milch und 20—30 Stück Zwieback. Im Alter von 12 Wochen mit 4000 g Gewicht wurde das Kind zum ersten Male vorgestellt und durch 4 Tage klinisch behandelt. Eine acute Exacerbation der fast seit Geburt bestehenden Ernährungsstörung mit leichten toxischen Erscheinungen (Benommenheit, theils dyspeptischen, theils enteritischen Stühlen) konnte diätetisch anscheinend erfolgreich beeinflusst werden. Von da ab wurde das Kind nach genauer Vorschrift unter ambulatorischer Ueberwachung mit Kuhmilchverdünnungen ernährt, ohne jedoch weiter zu gedeihen. Im Alter von 14 Wochen kam es wegen einer seit 1—2 Tagen bestehenden ernsten Verschlimmerung mit Durchfällen, Erbrechen, Temperaturen und schweren eklamptischen Anfällen neuerdings zur Aufnahme. Die toxischen Erscheinungen sind diesmal sehr markant, das Gewicht hat sich auf 3600 g vermindert, die Temperatur flackert, es bestehen Collaps, Unruhe, grosse Athmung. Trotz diätetischer Behandlung geht das Kind nach 14 Tagen zu Grunde.

Obduction ergiebt allgemeine Anämie und Atrophie, kleine bronchopneumonische Herde in beiden Lungen, Schwellung und Oedem der Darm- namentlich der Dickdarmschleimhaut, trübe Schwellung der Nieren.

Incomplette Versuche liegen ausserdem vor von folgenden Säuglingen:

Held, $1^1/_2$ Monate alt, floride alimentäre Intoxication, untersucht im Stadium der Entgiftung durch Carottensuppe, 14 Tage ante Exitus. Hoher Complementwerth.

Semler, $2^1/_2$ Monate, ganz analog Fall Held.

Zöllner, $2^1/_4$ Monate, untersucht in moribundem Zustande. Hoher Complementwerth bei florider Intoxication.

Bullacher, $2^1/_2$ Monate alt; irreparable schwerste Ernährungsstörung.

Schmidt, $1^1/_2$ Monate, acute toxische Ernährungsstörung, unrein.



XXIX.

Aus dem Laboratorium der Klinik für Kinderheilkunde in Düsseldorf
(Director: Prof. Dr. Schlossmann).

Ueber die biologische Differenzirung von Körperflüssigkeiten derselben Thierart.

Von

Dr. J. Bauer.

Wenn wir durch Injection einer bestimmten Eiweissart bei einem Versuchsthiere ein Antiserum erzeugen, so tritt der gewonnene Antikörper mit dem injicirten Antigen in Reaction, die sich durch das Phänomen der Präcipitation und zweitens durch das der Complementablenkung äussert. Ob der die Präcipitation verursachende Antikörper, das Präcipitin, mit dem bei der Complementablenkung in Action tretenden Amboceptor identisch ist, darüber sind die Meinungen der Forscher noch getheilt. Für die Identität beider tritt Uhlenhuth (1) ein, während M. Neisser und Sachs (2) die Verschiedenheit der Präcipitine von den Eiweissamboceptoren vertreten. Wie dem auch sei, in praktischer Hinsicht kommt für uns nur die Leistungsfähigkeit beider Methoden in Betracht.

Die Complementablenkung ist nun in erster Linie weit empfindlicher als die Präcipitirung, worauf Moreschi (3), Friedberger (4), Muir und Martin (5) bereits hingewiesen haben, so dass sich weit feinere Eiweissmengen mit dieser Methode nachweisen lassen. In einer früheren Arbeit konnte ich (6) nun zeigen, dass ganz allgemein die Complementablenkung auch viel specifischer als die Präcipitirung ist. Bekanntlich ist die Präcipitinreaction nicht absolut artspecifisch. Ein starkes Antiserum reagirt nicht nur mit dem Serum verwandter Thiere, sondern auch mit dem fernstehender, vorausgesetzt, dass man eine stärkere Concentration des Serums benutzt. Nutall sprach daher von einer „mamalian reaction“, weil ein durch die Injection des Serums irgend eines Säugethiers gewonnenes hochwerthiges Antiserum mit dem Serum aller Säugethiere unter gegebenen Verhältnissen Niederschlagsbildung zeigt. Man kann diese „heterologen“ Trübungen bis zu einem gewissen Grade ausschalten, indem man in der Menge des Antiserums heruntergeht. Diese Thatsache erklärt man damit, dass ausser den gegen die injicirte Eiweissart gerichteten specifischen Präcipitinen in dem



Antiserum noch, in geringerer Menge zwar, Partialantikörper vorhanden sind, die naturgemäss bei der Verdünnung des Antiserums in entsprechender Weise abnehmen resp. verschwinden. Die Dinge liegen allerdings so, dass bei der Präcipitation im Falle, dass man mit der Antiserumdosis soweit herabgeht, bis die heterologen Trübungen schwinden, auch die Reaction des zur Injection benutzten Eiweisses eine sehr schwache wird, resp. nur mit stärkerer Concentration dieser Eiweisslösung eintritt (Bauer, l. c.).

Während beim Herabgehen in der Antiserummenge also die Präcipitation an Empfindlichkeit des Ausschlags, bei einer geringen Erhöhung der relativen Specificität leidet, zeigte es sich, dass die Complementablenkung bei Benutzung einer passenden, geringen Antiserummenge durchaus artspecifisch ist.

In der wiederholt citirten Arbeit, in der ich stets mit Blutserum gearbeitet habe, hat sich herausgestellt, dass bei zweckmässiger Anwendung der Complementablenkungsmethode eine heterologe Reaction nicht auftrat.

Es erhob sich nun die Frage, ob denn die Complementablenkung nicht noch specifischer zu gestalten sei. Thatsächlich konnte Bruck (7) mit dieser Methode einzelne Affenarten nach ihrer Stellung im System und ferner Menschenrassen differenciren. Es erlaubt also die Feinheit der Methodik nicht nur eine Differencirung von Arten, sondern auch von Unterarten.

Bruck (8) stellte auch Untersuchungen an, die dahin gingen, ob nicht sogar eine Organ- oder Zellspecifität mit der Complementablenkung zu erreichen sei. Seine Erfahrungen bei Anwendung der Complementablenkung in der forensischen Praxis zeigten, dass es gelingt Blut, Eiter und Sperma einer Art bei geeigneter Versuchsanordnung zu trennen. Wir wissen ja, dass die forensische Blutprobe von Max Neisser und Sachs als eine Eiweissprobe nur die Diagnose auf eine bestimmte Thierart erlaubt. Bruck konnte zeigen, dass es auch gelingt zu erweisen, ob es sich um Blut, Eiter oder Sperma dieser Thierart handelt.

Frühere Versuche über Complementablenkung mit Organeiweiss und seinem Antikörper liegen meines Wissens nur von Michaelis und Fleischmann (9) vor[1]). Michaelis und Fleischmann zeigten, dass ein Mäuseleber-Kaninchenserum sowohl mit Mäuseleberemulsion als auch mit Mäusenieren- und -milzemulsion eine Complementhemmung gab. Sie konnten also keine Organspecifität constatiren. Auch Miller (10), der ein Immunserum mit Corpus luteum herstellte, stellte fest, dass das so gewonnene Antiserum die Hämolyse nicht nur mit homologem Luteinextract, sondern auch mit den Extracten anderer Organe derselben Thierart hemmte. Merkwürdiger Weise lenkte dieses Corpus luteum-Antiserum nicht mit dem Blutserum derselben Art ab.

1) Mit der Präcipitinmethode war es allerdings Uhlenhuth in 2 Fällen gelungen, innerhalb der Gattungen Differenzirungen von Eiweissarten eines Organismus zu erreichen, indem er Eidotter und Eiklar, ferner Blut- und Linseneiweiss biologisch unterscheiden konnte.



Meine Versuche, Organextracte ein und derselben Thierart zu differenziren, sind, um es vorweg zu nehmen, negativ ausgefallen[1]). Insbesondere haben die gegen einen bestimmten Organextract gerichteten Antisera auch mit dem Blutserum derselben Thierart Ablenkung gegeben. Es kommt meines Erachtens bei diesen Versuchen sehr auf die Technik der Herstellung des Extractes an, und ich gedenke später auf die Frage der Organspecifität näher einzugehen.

Auch die absolute Specifität cytotoxischer Sera steht noch keineswegs fest. Cytotoxine erzielt man bekanntlich durch Immunisiren mit Körperzellen. Die Cytotoxine haben die Eigenschaft, die Körperzellen, die man zur Immunisirung gebraucht hat, zu schädigen oder aufzulösen. Sie erstrecken aber ihre Wirkung nicht nur auf diese Zellen, sondern auch auf andere, die demselben Organismus angehören. So löst ein cytotoxisches Serum, das durch Injection von Mäuseleberzellen gewonnen wurde, auch die Blutkörperchen der Maus auf.

An dieser Stelle will ich nur die biologische Differenzirung von verschiedenen Körperflüssigkeiten derselben Thierart, insbesondere auch die biologische Trennung von Milch und Blutserum desselben Thieres behandeln.

Es interessirt gewiss, ob die eiweisshaltigen Flüssigkeiten des Organismus, so wie sie sich unter pathologischen Umständen als Trans- und Exsudate präsentiren, oder wie sie sich in physiologischer Breite bei der Milchbildung zeigen, einen biologisch specifischen Charakter haben. Bei Anwendung der Präcipitinmethode konnte ein solcher bisher noch nicht nachgewiesen werden. Ich brachte daher neben der Präcipitirung die Complementablenkung in Anwendung.

Ich bringe im Folgenden zuerst die Protokolle. Was die Technik und die Bezeichnung der Resultate betrifft, verweise ich vollständig auf die bereits citirte Arbeit: „Ueber die biologische Eiweissdifferenzirung" (6).

Tabelle 1.

25. 11. 07. Hämolytisches System: 1 ccm 5 proc. Hammelblut, 0,0008 Amboceptor, 0,1 Complement.

Mengen	Hämolyse bei Anwesenheit von 0,025 Kuhmilch-Antiserum auf	
ccm	Kuhmilch (Magermilch)	Ochsenserum
0,1	0	stark
0,01	0	complett
0,001	0	„
0,0001	0	„
0,00001	0	„
0,000001	complett	„
0	complett	„

Die Controlen ohne Antiserum sind sämmtlich gelöst.

0,15 dieses Antiserums präcipitirt Kuhmagermilch und Rinderserum bis $^1/_{1000}$ Verdünnung. Letzteres in dieser Verdünnung noch deutlicher als jenes.

1) A. Schütze (Zeitschr. f. klin. Med. 1908. Bd. 65) hat neuerdings ebenfalls dahingehende Versuche mit gleichfalls negativem Resultate veröffentlicht.



Tabelle 2.

14. 12. 07. Hämolytisches System: 1 ccm 5 proc. Hammelblut, 0,0008 Amboceptor, 0,1 Complement.

Mengen ccm	Hämolyse bei 0,025 Kuhmilchantiserum auf			
	Kuhmilch	Frauenmilch	Rinderserum	Hammelserum
0,1	0	complett	fast complett	0
0,01	0	"	complett	complett
0,001	0	"	"	"
0,0001	0	"	"	"
0,00001	0	"	"	"
0,000001	Spur	"	"	"
0	complett	"	"	"

Die Controlen ohne Antiserum sind gelöst; abgesehen von 0,1 Hammelserum, das an sich völlige Hemmung bedingte.

Dieses Antiserum präcipitirt Kuhmilch, Ochsen- und Hammelserum bis $^1/_{10000}$, Frauenmilch überhaupt nicht.

Tabelle 3.

17. 2. 08. Hämolytisches System: 1 ccm 5 proc. Hammelblut, 0,0008 Amboceptor, 0,1 Complement.

Mengen des Serums ccm	Hämolyse bei 0,05 Menschenserum-Antiserum auf	
	Menschenserum	Menschenmilch
0,1	0	complett
0,01	0	"
0,001	0	"
0,0001	0	"
0,00001	Spur	"
0,000001	complett	"
0	complett	"

In allen Controlen ohne Antiserum findet complette Lösung statt.

0,2 Menschenserum-Antiserum präcipitirt Menschenserum in $^1/_{1000}$ Verdünnung noch, Menschenmilch bis $^1/_{100}$.

Tabelle 4.

21. 2. 08. Hämolytisches System: 1 ccm 5 proc. Hammelblut, 0,0008 Amboceptor, 0,05 Complement.

Mengen des Serums ccm	Hämolyse bei Wirkung von 0,05 Frauenmilchantiserum auf		
	Frauenmilch	Frauencolostrum	Menschenserum
0,1	0	0	0
0,01	0	0	0
0,001	0	0	complett
0,0001	0	0	"
0,00001	mässig	0	"
0,000001	complett	complett	"
0	complett	complett	"

In den Controlen ohne Antiserum sind sämmtliche Röhrchen gelöst.

0,2 ccm Antiserum präcipitiren Frauenmilch, Frauencolostrum und Menschenserum bis zu $^1/_{1000}$ Verdünnung.

Tabelle 5.

14. 3. 08. Hämolytisches System: 1 ccm 5 proc. Hammelblut, 0,0008 Amboceptor, 0,05 Complement.

Mengen ccm	Hämolyse bei 0,05 Menschenserum-Antiserum auf Menschenserum	Ascitesflüssigkeit L.	Mengen ccm	Frauenmilch	Lumbalflüssigkeit W. (meningitis tub.)
0,1	0	0	1,0	—	0
0,01	0	0	0,5	—	0
0,001	0	0	0,25	—	0
0,0001	0	mässig	0,1	0	0
0,00001	0	complett	0,05	0	0
0,000001	mässig	"	0,025	Spur	0
0,0000001	complett	"	0,01	wenig	mässig
—	—	—	0,005	fast compl.	stark
—	—	—	0,0025	fast compl.	complett
—	—	—	0,001	complett	"
0	complett	complett	0	"	"

Alle Controlen ohne Antiserum sind complett gelöst.

21. 4. 08. Tabelle 6.

Mengen ccm	Hämolyse bei 0,05 Menschenserum-Antiserum auf Lumbalflüssigkeit Tr. (Meningitis tuberculosa)	Lumbalflüssigkeit N. (Meningitis b. Lues congenita)
1,0	0	0
0,5	0	0
0,25	0	0
0,1	0	0
0,05	0	0
0,025	0	0
0,01	mässig	0
0,005	stark	Spur
0,0025	complett	complett
0	complett	complett

Alle Controlen ohne Antiserum sind gelöst.

Tabelle 7.

14. 6. 08. Hämolytisches System: 1 ccm 5 proc. Hammelblut, 0,001 Amboceptor, 0,1 Complement.

Mengen ccm	Hämolyse bei 0,1 Pericardialflüssigkeit-Antiserum auf Pericardialflüssigkeit	Menschenserum
0,1	0	—
0,05	0	—
0,025	0	—
0,01	mässig	0
0,005	stark	0
0,0025	"	0
0,001	complett	complett
0	complett	complett

Dieses Antiserum präcipitirt nicht.



Tabelle 8.

24. 8. 08. Hämolytisches System: 1 ccm 5 proc. Hammelblut, 0,0015 Amboceptor, 1,0 Complement.

Mengen ccm	Hämolyse bei 0,025 Frauencolostrum-Antiserum auf		
	Frauen-colostrum	Frauenmilch	Menschen-serum
0,1	0	0	complett
0,01	0	0	"
0,001	0	0	"
0,0001	stark	stark	"
0,00001	complett	complett	"
0	complett	complett	"

Alle Controlen ohne Antiserum sind gelöst.

Dieses sehr schwache Antiserum präcipitirt weder Frauenmilch und -colostrum, noch Menschenserum.

Tabelle 9.

17. 10. 08. Hämolytisches System: 1 ccm 5 proc. Hammelblut, 0,002 Amboceptor, 0,1 ccm Complement.

Mengen ccm	Hämolyse bei 0,1 ccm Pleuraexsudat-Antiserum F auf		
	Pleuraexsudat	Menschenserum	Frauenmilch
0,1	0	—	complett
0,01	0	0	"
0,001	0	0	"
0,0001	mässig	fast compl.	"
0	complett	complett	"

Die Controlen ohne Antiserum sind sämmtlich gelöst.

Das Pleuraexsudat-Antiserum präcipitirt Pleuraexsudat fast bis $^1/_{1000}$, Menschenserum $^1/_{100}$ noch deutlich.

Tabelle 10.

5. 12. 08. Hämolytisches System: 1 ccm 5 proc. Hammelblut, 0,00025 ccm Amboceptor, 0,05 ccm Complement.

Menge ccm	Hämolyse bei 0,1 ccm Peritonealexsudat-Antiserum (B) auf		
	Peritoneal-exsudat B	Menschenserum B	Pleuraexsudat B
0,1	0	—	0
0,01	0	0	0
0,001	complett	0	0
0,0001	"	mässig	complett
0	"	complett	"

Die Controlen sind alle gelöst.



Tabelle 11.
Hämolytisches System: s. Tabelle 10.

Menge ccm	Hämolyse bei 0,1 ccm Pleuraexsudat-Antiserum auf		
	Peritoneal-exsudat B	Menschenserum B	Pleuraexsudat B
0,1	0	—	0
0,01	fast compl.	0	0
0,001	complett	mässig	mässig
0,0001	"	complett	complett
0	"	"	"

Controlen gelöst.

Tabelle 12 (s. a. 13 und 14).
8. 12. 08. Hämolytisches System: 1 ccm 5 proc. Hammelblut, 0,00025 Amboceptor, 0,05 ccm Complement.

Menge ccm	Hämolyse bei 0,1 ccm Peritonealflüssigkeit Fl.-Antiserum auf		
	Peritoneal-flüssigkeit Fl.	Pleura-flüssigkeit Fl.	Pericardial-flüssigkeit Fl.
0,1	0	0	0
0,075	0	0	0
0,05	0	complett	0
0,025	wenig	"	mässig
0,015	mässig	"	complett
0	complett	"	"

Die Controlen sind gelöst.

N-Gehalt (Kjeldahl):

Peritonealflüssigkeit (Fl.) = 0,1347 pCt.
Pleuraflüssigkeit (Fl.) = 0,0786 pCt.
Pericardialflüssigkeit (Fl.) = 0,0983 pCt.

Die 3 Flüssigkeiten sind klar durchsichtig, ohne Fibrin, nur die Peritonealflüssigkeit zeigt etwas Gerinnsel, von dem sie vor dem Versuch befreit wurde.

Tabelle 13.
8. 12. 08. Hämolytisches System: s. Tabelle 12.

Menge ccm	Hämolyse bei 0,1 ccm Peritonealflüssigkeit (Fl.)-Antiserum auf		
	Pleuraexsudat D.	Menschenserum	Lumbal-flüssigkeit J.
0,1	0	0	complett
0,01	wenig	mässig	"
0,001	mässig	complett	"
0,0001	complett	"	"
0	"	"	"

Die Controlen sind complett gelöst.



Tabelle 14.

10. 12. 08. Hämolytisches System: S. Tabelle 12.

Menge ccm	Hämolyse bei 0,1 ccm Pleuritisexsudat-Antiserum D. auf		
	Peritoneal-flüssigkeit Fl.	Pleura-flüssigkeit Fl.	Pericardial-flüssigkeit Fl.
0,1	0	0	0
0,01	0	wenig	0
0,001	stark	stark	stark
0,0001	complett	complett	complett
0	"	"	"

Tabelle 15.

11. 5. 09. Hämolytisches System: 1ccm 5 proc. Hammelblut, 0,00025 ccm Hammelkaninchenserum, 0,05 ccm Meerschweinchenserum.

Menge des Lumbalpunktats ccm	Hämolyse bei 0,025 ccm Antimenschenserum und Lumbalpunktat		
	B. (Meningit. epidem.)	St. (Meningit. tuberc.)	Schn. (Meningitis?)
1,0	0	0	0
0,5	0	0	0
0,25	0	0	0
0,1	0	0	mässig
0,05	0	0	stark
0,025	Spur	0	complett
0,01	stark	0	"
0,005	complett	mässig	"
0	"	complett	"

Controlen: Bei Punktat B. waren die 3 ersten Röhrchen etwas gehemmt. Die übrigen, ebenso wie die Controlen von St. und Schn. vollkommen gelöst. Dieses Antimenschenserum gab mit Menschenserum etwa 0,0001 ccm Complementablenkung.

Tabelle 16.

25. 5. 09. Hämolytisches System: S. Tabelle 15.

Menge des Lumbalpunktats ccm	Hämolyse bei 0,05 ccm Antimenschenserum und Lumbalpunktat		
	0 (Lues cerebri)[1]	van D. (Lues cerebri)[2]	G. (gesund)
0,1	0	0	complett
0,05	0	0	"
0,025	Spur	0	"
0,01	stark	mässig	"
0,005	complett	complett	"
0	"	"	"

Controlen gelöst.

1) Wassermann'sche Reaction des Blutes: positiv, des Punktats: positiv.

2) Wassermann'sche Reaction des Blutes: positiv, des Punktats: negativ.



Eine der hauptsächlichsten technischen Schwierigkeiten bei der Prüfung auf Organspecifität besteht darin, Organemulsionen zu erhalten, die sicher frei von Blutbestandtheilen sind. Wenn wir also finden, dass ein gegen ein bestimmtes Organ gerichtetes Antiserum auch Antikörper irgendwelcher Art gegen Blutbestandtheile derselben Thierart enthält, so wissen wir nicht, ob das an der Unspecifität des Antiserums liegt oder an der technischen Unmöglichkeit Organbestandtheile blutfrei zu gewinnen.

Eindeutig schienen die Verhältnisse in dieser Hinsicht bei der Milch zu liegen. Wir haben hier ein Product des Organismus vor uns, das wir als blutfrei betrachten können und bei dem es sich erweisen konnte, ob in einem Organismus Bestandtheile von verschiedenem antigenem Charakter vorkommen.

Wenn wir uns daraufhin Tabelle 1 und 2 betrachten, so müssen wir gestehen, dass die Differenzirung zwischen Milch und Blutserum derselben Art (des Rindes) vollkommen gelingt. Wir erkennen auch wieder die Ueberlegenheit der Complementablenkung in Bezug auf Specifität über die Präcipitationsreaction. Wir finden hier also innerhalb einer Thierart denselben Unterschied zwischen beiden Reactionen, wie wir[1]) ihn für verschiedene Arten constatiren konnten.

Es ist eigentlich selbstverständlich, dass das Kuhmilchantiserum, das mit Rinderserum nicht ablenkt, auch mit dem verwandten Hammelserum keine Complementbindung giebt. Bemerkenswerther Weise präcipitirt aber unser Kuhmilchantiserum das Blutserum des Hammels genau so weit wie das des Rindes (Tabelle 2).

Während das Antikuhmilchserum mit Rinderserum nicht die geringste Ablenkungsreaction giebt, sehen wir in Tabelle 4, dass Antifrauenmilchserum unter Umständen, d. h. wenn wir es mit einem hochwerthigen Immunserum zu thun haben, nicht durchaus specifisch für Frauenmilch ist, sondern, allerdings nur in geringem Grade, auch mit Menschenserum ablenkt. Immerhin ist auch hier die Differenzirung eine weit specifischere als bei der Anwendung der Präcipitinreaction.

Ebenso wie wir mit einem Antiserum gegen Milch Milch von Serum desselben Thieres differenziren können, so vermögen wir auch mit einem Blutserumantiserum Blutserum von Milch zu trennen (Tabelle 3). Auch in diesem Falle erweist sich die Complementablenkung specifischer als die Präcipitation.

Auf Grund der Complementablenkungsreaction können wir also sagen, dass das Eiweissproduct der Milchdrüse sich durchaus von dem Eiweiss des Blutes, aus dem die Drüse in letzter Linie ihr Nährsubstrat bezieht, differenziren lässt. Mit anderen Worten: Das Eiweiss des Blutes wird in der Drüse „organeigen" gemacht. In wie weit diese Specifitätsverhältnisse von den antigenen Eigenschaften der einzelnen Eiweisskörper abhängig sind, darauf werde ich an anderer Stelle eingehen. Dass die Organeigenheit des Milcheiweisses ebenso wenig eine absolute ist, wie die Arteigenheit, haben wir schon gesehen.

1) l. c.



Ausser Blutserum und Milch habe ich, wie die angeführten Tabellen zeigen, auch noch Pleura-, Peritoneal- und Pericardialflüssigkeiten, ferner Lumbalpunktat auf ihre antigenen Fähigkeiten geprüft, in bunter Reihenfolge, so wie die Klinik sie gerade lieferte. Es zeigte sich dabei auch bei Anwendung der Complementablenkung, dass das Eiweiss der Ex- und Transsudate vollkommen den Charakter des Serumeiweisses besitzt. Aus Tabelle 12 geht insbesondere hervor, dass der Grad der Ablenkungsfähigkeit eines Eiweissantigens aus Exsudatflüssigkeit abhängig ist von dem Eiweissgehalt der Flüssigkeit und dass den verschiedenen Exsudaten und Transsudaten keineswegs eine biologisch-specifische Eigenschaft zukommt.

Der Titer der Ablenkungsfähigkeit eines Lumbalpunktates, geprüft mit einem bekannten Antimenschenserum, erlaubt geradezu den Eiweissgehalt der Lumbalflüssigkeit zu bestimmen. Der Eiweissgehalt pathologischer Lumbalflüssigkeiten erweist sich dabei stets erhöht.

Zusammenfassung.

Verschiedene pathologische Körperflüssigkeiten, wie Transsudate und Exsudate lassen sich mit Hülfe der Complementablenkungsmethode nicht von einander und von dem Blutserum derselben Art trennen. Sie unterscheiden sich nur quantitativ durch ihren Eiweissgehalt.

Hingegen kann man mit dieser Methode die „Organeigenheit“ der Milch erweisen durch die Möglichkeit, sie von dem Blutserum derselben Art zu differenziren.

Literatur.

1) Uhlenhuth, Klinische Jahrb. 1908. Bd. XIX. H. 1.
2) Neisser und Sachs, Ebendas.
3) Moreschi, Berl. klin. Wochenschr. 1906. No. 4.
4) Friedberger, Deutsche med. Wochenschr. 1906. No. 15.
5) Muir und Martin, The journ. of hygiene. 1906. Bd. VI. H. 3.
6) Bauer, Arbeiten aus d. Königl. Institut f. experim. Therapie. 1907. H. 3.
7) Bruck, Berl. klin. Wochenschr. 1907. No. 26.
8) Derselbe, Ebendas. 1907. No. 47.
9) Michaelis und Fleischmann, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 58. H. 5.
10) Miller, Centralbl. f. Bakt. 1908. Bd. XLVI. H. 7.



XXX.

Ueber die Bestimmungen der Bakterienmenge in den Fäces des Menschen.

Von

Dr. med. **Tsuneji Sato,**

früher Assistent des Herrn Prof. Dr. Adolf Schmidt, Dresden, jetzt Juntendo Hospital, Sakura, Japan.

(Mit 2 Abbildungen im Text.)

Für die Bestimmung der Bakterienmenge in den Fäces des Menschen sind im wesentlichen zwei Methoden angegeben: die eine früher allein gebrauchte und vielfach modificirte mittelst Zählung der in den Fäces vorhandenen Bakterien, die andere mittelst der von Strasburger zuerst ausgeführten Wägung derselben.

I. Zählung der Bakterien.

Die Zählung lässt sich nach zwei Modificationen bewerkstelligen. Bei der einen werden die auf künstlichen Nährböden wachsenden Colonien der Keime gezählt, während bei der anderen die sämmtlichen Bakterien direct unter dem Mikroskop ausgezählt werden.

Ich werde zunächst kurz die verschiedenen Verfahren besprechen und mir dann gestatten, einige kritische Bemerkungen anzuschliessen.

a) Zählung der Colonien, die auf künstlichen Nährböden wachsthumsfähig sind.

Eine bestimmte Menge Fäces wird einer bestimmten Verdünnung unterworfen. Alsdann werden Plattenculturen angelegt und nach einigen Tagen die gewachsenen Colonien gezählt, gerade wie bei der Bestimmung der Bakterienzahl im Wasser. Hierzu nimmt man mittelst einer Platinöse 1,0 mg Fäces, die man in 10,0 ccm sterilisirten Wassers oder Peptonwassers durch wiederholtes Umschütteln gleichmässig vertheilt. Man saugt nun mit einer sterilisirten Pipette 0,5—0,25 ccm der Flüssigkeit ab, thut sie in ein Reagensglas, welches 10,0 ccm sterilisirten Wassers oder Peptonwassers enthält. Nach sorgfältiger Mischung pipettirt man 0,1—0,05 ccm ab, bringt diese in verflüssigten Nährboden und giesst in Platten aus.

Man benutzt hierzu verschiedenartige Nährböden bei verschiedenen Temperaturen und Reactionen, aërobe oder anaërobe Züchtung. Nach 2—4 Tagen zählt man die auf den Platten aufgegangenen Colonien,



multiplicirt die Zahl mit der gebrauchten Verdünnungszahl und erhält so die Zahl der wachsthumsfähigen Bakterien in den betreffenden Fäces.

Die Technik der eben beschriebenen Zählungsmethode ist an sich leicht und einfach ausführbar. Aber bei Berücksichtigung folgender Punkte wird es einleuchten, dass diese Methode leider noch sehr unvollkommen ist.

1. Die Mehrzahl (etwa 90 pCt. und sogar noch mehr) der Bakterien der Fäces ist vor der Dejection bereits abgestorben, also die Colonien zeigen nur die noch lebend und wachsthumsfähig erhalten gebliebenen Bakterien. Natürlich wird auch ein Theil der noch lebenden Bakterien nicht mehr wachsthumsfähig sein. Daher ist die Zahl der wachsthumsfähigen Bakterien in den Fäces im Vergleich mit der Summe aller Darmbakterien äusserst minimal.

2. Die Bakterien, welche in den Fäkalmassen noch wachsthumsfähig erhalten geblieben sind, werden nicht sämmtlich auf künstlichem Nährboden wachsen können, da es kaum möglich ist, bei der künstlichen Züchtung den natürlichen Bedingungen analoge Verhältnisse zu schaffen. So ist es verständlich, dass die von den Autoren mitgetheilten Zahlen ganz verschieden gross sind. Unter den bis jetzt bekannt gegebenen Nährböden wird meiner Ansicht nach das von Matsushita verwendete Leber-Galle-Agar allen anderen Nährböden vorzuziehen sein. Die Herstellung desselben geschieht auf folgende Weise: 500,0 g gehackte Ochsenleber und 30,0 g Erbsenmehl werden mit 1 Liter Wasser gekocht. Die abgekühlte Flüssigkeit versetzt man mit 7,0 g Pepton, 5,0 g Kochsalz, 0,2 g Salzsäure und lässt sie nach sorgfältigem Umschütteln bei 37° C. 3 Stunden lang stehen. Danach werden 600,0 g Ochsengalle zugesetzt und das Ganze bleibt wieder 3 Stunden bei Brüttemperatur stehen. Hierauf wird, wie bei Darstellung der gewöhnlichen Agar-Nährböden, gekocht und filtrirt, Agar zugesetzt, wieder filtrirt und sterilisirt. Der Nährboden reagirt trotz des ClH-Zusatzes alkalisch.

3. Die Bakteriologie lehrt uns, dass der Aufwuchs der Bakterien, d. h. die Zahl der aufgehenden Colonien selbst bei Nährböden von gleicher Zubereitung ganz verschieden gross ist, je nach der Temperatur, der Reaction, der Feuchtigkeit der Luft, sowie der Art der mit dem Nährboden in Berührung kommenden Gase, gleichviel ob der Nährboden flüssig oder fest ist.

4. Bei der bakteriologischen Analyse einer Substanz ist es vor Allem nothwendig, möglichst grosse Mengen davon zu nehmen, um die jeweiligen Fehlerquellen zu verkleinern; mit anderen Worten: je grösser das Ausgangsmaterial, desto genauer das Resultat.

Bei der vorliegenden Methode wird nun zunächst 1,0 mg Fäces mit 10,0 ccm sterilisirten Wassers bezw. Peptonwassers verdünnt. Wenn man von dieser Flüssigkeit z. B. 0,5 ccm abpipettirt, so wird der Gehalt dieser 0,5 ccm Mischung an Fäcesmasse 0,00005 g werden. Nach Verdünnung dieser 0,5 ccm Flüssigkeit mit weiteren 10,0 ccm sterilisirten Wassers wird, wenn davon 0,1 ccm zum Züchten auf Platten benutzt wird, in diesen 0,1 ccm Mischung nur 0,0000005 g, also $^1/_{2000}$ mg Fäces enthalten sein. Wenn sich also in der Colonienzahl eine Differenz von

auch nur einer einzigen Colonie auf jeder Platte ergiebt, so wird diese Differenz in je 1,0 mg Fäces auf 2000, in je 1,0 g Fäces also auf 2000000 anwachsen. Nimmt man 150,0 g als Tagesquantum der Fäces eines gesunden Menschen an, so wird man wegen einer Differenz von blos einer Colonie auf jeder Platte einem Fehler von mindestens 300000000 ausgesetzt sein.

Sucksdorff hat nach 24tägiger Untersuchung eigener Fäces mitgetheilt, dass die aus 1,0 mg Fäces aufgewachsene Bakterienzahl im Maximum 2300000, im Minimum 25000 ist; die von Matsushita gewonnene ist 18000000.

Bei diesen grossen Differenzen scheint es, selbst wenn man annimmt, dass alle lebenden Bakterien der Fäces auf den künstlichen Nährböden wachsen und Colonien bilden, nicht angängig, mit der einfachen Züchtungsmethode die absolute Menge der Kothbakterien bestimmen zu wollen. Höchstens kann man auf diese Weise sich orientiren, wieviel Keime in den Fäces noch wachsthumsfähig verbleiben.

b) Zählung der sämmtlichen Bakterien unter dem Mikroskop.

Diese Methode ist, um die Nachtheile der oben geschilderten zu vermeiden, zuerst von Eberle angegeben, dann von Hellström weiter ausgearbeitet worden, und hat schliesslich von Alexander Klein mehrere Verbesserungen erfahren. Ich schildere hier nur das Klein'sche Verfahren.

Man nimmt mindestens 10,0 g der frischen Fäces, verreibt sie mit 100 ccm sterilen Wassers in einer Reibeschale möglichst fein und gleichmässig; 10 ccm der Aufschwemmung kommen in einen Kolben unter Zufügung abgemessener Mengen Wassers und werden mit Porzellan- oder Glaskügelchen lange Zeit geschüttelt, um eine gleichmässige Vertheilung zu erzielen. Nach den Erfahrungen von Hehewerth hat der Wasserzusatz sich so zu gestalten, dass in 10 ccm Wasser 35—40 mg Fäces suspendirt werden. Zu 1 ccm dieser Flüssigkeit bringt man nun ein gleiches Quantum Anilinwasser-Gentianaviolett, mischt beides tüchtig mit einer Platinnadel, lässt den Farbstoff einige Minuten lang einwirken, rührt dann die Mischung noch einmal ordentlich um, nimmt davon eine geaichte Platinöse und streicht den Inhalt gleichmässig auf einem vollständig fettfreien Deckgläschen aus. Das lufttrockene Präparat zieht man einige Mal durch die Flamme und schliesst es, ohne mit Wasser abzuspülen, in Xylol-Canadabalsam ein. Die Bakterien sind dunkel gefärbt und bei einiger Uebung sehr gut kenntlich. Das Auszählen von 50 Gesichtsfeldern genügt meistens. Dann lässt sich unter Berücksichtigung der Platinöse, des Deckgläschens und des Gesichtsfeldes des Mikroskopes, sowie ferner der angewandten Verdünnungen die Bakterienzahl bestimmen.

Ein wesentlicher Vortheil dieser Methode vor der Züchtung besteht darin, dass die Menge des Ausgangsmaterials ziemlich gross ist, sodass die durch ungleichmässige Bakterienvertheilung bei Verwendung kleiner Quantitäten bedingten Fehler möglichst vermieden werden, weiterhin aber auch darin, dass sofort nach Färbung ohne vorheriges Waschen im



Wasser mikroskopirt wird (der Verlust der Bakterien beim Abspülen soll nach Hehewerth bis 70 pCt. betragen). Wenn aber das Ausgangsmaterial auch gross ist (10 g), so wird es doch durch wiederholte Zusätze von Wasser und Flüssigkeit mindestens fünfhundertfach verdünnt und schliesslich von der stark verdünnten Kothaufschwemmung nur 0,002 g als mittlere Menge genommen und auf Hunderte von Gesichtsfeldern vertheilt. Wenn die Differenz der Bakterienzahlen in jedem Gesichtsfelde minimal klein — auch nur 1 in jedem — ist, so wird sie bei der Untersuchung von 10,0 g Fäces zu recht grossen Zahlen anwachsen. Ausserdem werden die Niederschläge der Farbflüssigkeit, die besonders leicht bei Anilinwasser-Gentianaviolett auftreten, sowie die kleinen Kothpartikelchen (Detritus) mit Bakterien sehr leicht verwechselt werden können. Auch kann es vorkommen, dass lange Bakterienarten durch Verreiben in der Reibschale in mehrere Stückchen zertheilt werden, während man andererseits beim Zählen derjenigen Bacillen, welche in mehr oder weniger langen Fäden zusammenhängen, in Zweifel geräth, wie viel Stäbchen man gesondert zu zählen hat.

Wenn auch diese Methode viel zuverlässiger ist, als die unter a) erwähnte, so lässt sie doch an Genauigkeit noch vieles zu wünschen übrig, was auch daraus ersichtlich ist, dass die Resultate der verschiedenen Autoren recht weit auseinandergehen, auch bei Berücksichtigung des Umstandes, dass der ursprüngliche Bakteriengehalt der verschiedenen Fäces selbstverständlich sehr schwankend ist.

II. Wägung der Bakterien nach Strasburger.

Eine neue Methode hat Strasburger im Jahre 1900 zur Bestimmung der Bakterienmenge der Fäces ausgearbeitet. Er hat die Kothbakterien mittelst der Centrifugalkraft von den übrigen Formbestandtheilen mechanisch getrennt und die so isolirten Bakterien durch Wägung bestimmt. Das Princip ist folgendes:

Verreibt man die Fäces mit Wasser und centrifugirt die Aufschwemmung, so sammeln sich die gröberen Theile am Boden an, die Bakterien bleiben dagegen suspendirt, da sie annähernd dasselbe specifische Gewicht wie die Flüssigkeit haben, in der sie schwimmen. Giesst man nun diese Flüssigkeit ab, macht sie durch reichlichen Zusatz von Alkohol leichter und centrifugirt von neuem, so lassen sich jetzt die Bakterien als Sediment vollkommen gewinnen. Da der erste grobe Bodensatz noch zahlreiche Mikroorganismen enthält, so muss er mehrfach in der gleichen Weise ausgezogen werden. Die isolirten Bakterien sind weiterhin noch einem Reinigungsverfahren zu unterwerfen. Schliesslich gelingt aber ihre Trennung von den übrigen festen Formbestandtheilen, wie z. B. Nahrungsresten, Epithelien, Fremdkörpern u. s. w. in recht vollkommener Weise. Die Bakterien werden nun getrocknet und gewogen. Ging man von einer bestimmten Menge Material aus, dessen Gehalt an Trockensubstanz bekannt war, so kann man berechnen, wie viel Procent der Trockensubstanz aus Bakterien bestehen bezw. wie viel von trockenen Bakterien in einem Tage mit den Fäces entleert werden.



Die Ausführung der Strasburger'schen Methode.

Man misst zuerst 2,0 ccm Fäces ab[1]), bringt sie in ein Abdampfschälchen, dessen Gewicht vorher bestimmt ist, versetzt dann je nach der Consistenz der Fäces mit der gleichen oder doppelten Menge Alkohol und lässt sie auf dem Wasserbade vollständig eintrocknen. Die lufttrockene Fäcesmenge kommt nun in den Trockenschrank bis zur Gewichtsconstanz (Trockensubstanzbestimmung). Eine andere Portion von

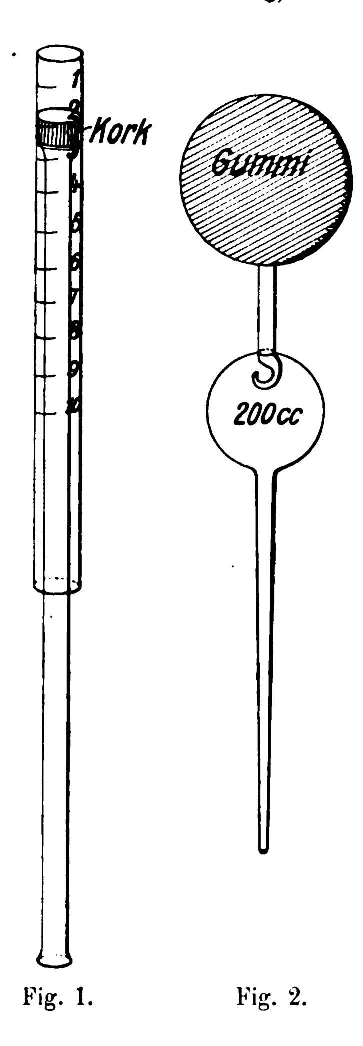


Fig. 1. Fig. 2.

2,0 ccm Fäces bringt man in eine tiefe Reibschale aus Glas oder Porcellan und verreibt sie mit etwa 30,0—40,0 ccm $^1/_2$proc. Salzsäure möglichst fein. Dabei geht ein Theil der im Wasser nicht löslichen Salze in Lösung über. Die Kothaufschwemmung gelangt nun in die Röhrchen einer Centrifuge und wird einige Minuten lang kräftig (etwa 2000 Umdrehungen in der Minute) ausgeschleudert. Die über dem Boden-

1) Zum Abmessen einer bestimmten Menge Fäces bediene ich mich der Strasburger'schen Bürette (Fig. 1) in etwas veränderter Form.

satz stehende Flüssigkeit, welche fast nur noch Bakterien enthält, saugt man ab und hebt sie zur weiteren Verarbeitung in einem etwa 200,0 ccm fassenden Becherglas auf[1]). Der Bodensatz, welcher noch viel Bakterien enthält, wird wieder mit kleinen Mengen der verdünnten ClH versetzt und kräftig ausgeschüttelt, eventuell noch einmal in der Reibschale bearbeitet. Er kommt wieder in die Centrifuge. Man saugt dann die Flüssigkeit ab und vereinigt sie mit der früher erhaltenen. Diese Procedur wird so oft wiederholt, bis der Bodensatz nur noch geringe Mengen von Bakterien abgiebt, d. h. bis die Flüssigkeit nach dem letzten Centrifugiren kaum noch getrübt ist. Im ganzen pflegt viermaliges Ausschleudern erforderlich zu sein. Man kommt um so eher zum Ziel, je besser man den Bodensatz mit der Flüssigkeit verrieben resp. geschüttelt hatte. Die gesammte bakterienhaltige Flüssigkeit wird nun noch einmal in die Schleudergläschen der Centrifuge vertheilt und mit mässiger Kraft (ca. 30 Umdrehungen der Kurbel) ausgeschleudert, um einzelne gröbere Stücke zu entfernen, die bisher noch in der Flüssigkeit geblieben waren. Nunmehr versetzt man dieselbe reichlich (mehr als die doppelte Menge der Flüssigkeit) mit Alkohol von 96 pCt., stellt sie für 24 Stunden in ein Wasserbad mit constantem Niveau und einer Temperatur von ca. 40°. Dabei ist es nothwendig, mit einem kleinen Glasstabe, dessen eines Ende mit einem Stückchen Gummischlauch überzogen ist, die an der Wand des Becherglases beim Verdampfen der Flüssigkeit haften bleibenden Bakterien abzulösen. Die Flüssigkeit ist nach 24 Stunden soweit eingeengt, dass nach erneutem Alkoholzusatz sich mittelst der Centrifuge sämmtliche Bakterien in den Bodensatz bringen lassen. Letzteren wäscht man (immer mit Hülfe der Centrifuge) mit etwas absolutem Alkohol aus und versetzt ihn, zur Entfettung, in einem grossen Probirglas oder einem kleinen Kolben mit ca. 20,0 ccm Aether. Das Probirglas bezw. Kölbchen wird kräftig geschüttelt, mit einem Korkpfropfen verschlossen (es ist rathsam, keinen Gummistöpsel zu benutzen, da er vom Aether angegriffen wird) und 24 Stunden hingelegt. Die Bakterien sind nunmehr genügend gereinigt. Man decantirt den Aether und spült mit Hülfe absoluten Alkohols den Bodensatz in ein gewogenes Porcellanschälchen. Der lufttrockene Bodensatz wird im Trockenschrank bei 100° ca. 15 Minuten lang, dann im Exsiccator bis zur Gewichtsconstanz vollständig getrocknet, schliesslich gewogen.

Die Berechnung ist folgende:

I. α das Trockengewicht von 2,0 ccm frischer Fäces,
β „ „ der Bakterien von 2,0 ccm frischer Fäces,
X der Procentgehalt der trockenen Fäces an trockenen Bakterien

$$X = \frac{100\,\beta}{\alpha}$$

1) Statt der von Strasburger empfohlenen complicirten Absaugvorrichtung habe ich eine Pipette mit Gummiballon construiren lassen. Das Absaugen geschieht ohne Verlust des betreffenden Materials äusserst bequem (Fig. 2).



II. c das Volumen der frischen Tagesfäces (ccm),
x die gesammte Menge (g) der Bakterien in 24 Stunden

$$x = \frac{\beta}{2} \cdot c$$

Bezüglich der Bewerthung dieser Methode haben Leschziner, später Schittenhelm und Tollens u. a. wiederholte Nachprüfungen vorgenommen und ihre Zuverlässigkeit bestätigt. Dennoch ist sie — wie es scheint — noch nicht von allen Seiten anerkannt worden. Da aber bei der Strasburger'schen Methode, anders als bei den oben geschilderten Zählungsmethoden, die gesammte Bakterienmenge an relativ grösserem Ausgangsmaterial bestimmt wird, so muss man sie als die richtigste betrachten, vorausgesetzt, dass bei den einzelnen Manipulationen keine Fehler gemacht werden. Allerdings müsste man sich noch einmal die Zeit nehmen durch genaueste Prüfungen nach allen Richtungen hin ein endgültiges Urtheil darüber zu gewinnen, wo hier eventuell noch Fehlerquellen verborgen sind (vergl. die nächsten beiden Arbeiten).

Die Kenntniss der Fäces ist bekanntlich noch weit hinter der des Mageninhaltes zurückgeblieben, obwohl die Untersuchung der Fäces ebenso wichtig — ich möchte sagen, fast noch wichtiger — als die Mageninhaltsprüfung ist. In Folge dessen ist die Bakterienbestimmung bis jetzt nur wenig geübt worden. Erfreulicher Weise hat neuerdings Dr. Tobaya unter Leitung von Prof. Inada in Fukuoka darüber gearbeitet und das Resultat in der Jji-Shimbun (Medic. Zeitung) No. 758 veröffentlicht. Ich selbst habe während meines Dresdener Aufenthaltes im Jahre 1902—1903 bei meinem hochverehrten Lehrer Herrn Prof. Dr. Ad. Schmidt zuerst die Bedeutung der Bakterienbestimmung in den Fäces kennen gelernt. Auch hatte ich Gelegenheit, Herrn Prof. Strasburger, den Autor dieser Methode, in der Bonner Klinik zu sprechen. Nach Rückkehr in meine Heimath unterzog ich mich im Jahre 1905 der Bestimmung der Bakterienmenge in meinen eigenen Fäces 30 Tage hindurch. Seither wollte ich eigentlich noch weiter darüber arbeiten, bevor ich die Resultate veröffentlichte.

Als ich aber die Arbeit Tobaya's las, fand ich, dass das Ergebniss derselben von dem meinigen in ganz erstaunlicher Weise abweicht und beschloss daher, auch die meinige bereits jetzt zu veröffentlichen. Tobaya hat die Probe an 12 Personen (Männern und Frauen) im Alter von 19—40 Jahren angestellt, die angeblich frei von Affectionen seitens des Verdauungstractus waren, und zwar bei Verabreichung gewöhnlicher Spitalkost (bestehend aus Reis, Fleisch oder Fisch), wie sie im Universitäts-Krankenhause zu Fukuoka gegeben wird. Nach ihm soll der Gehalt an Bakterien in den Trockenfäces im Maximum 19,98 pCt., im Minimum 6,77 pCt., durchschnittlich 11,22 pCt. betragen; es soll ausserdem die Bakterienmenge der Fäces bei uns Japanern, die vorwiegend pflanzliche Nahrung zu sich nehmen, grösser als bei Europäern sein.

Die nachstehende Tabelle I zeigt das Resultat meiner 30tägigen Untersuchung an eigenen Fäces vom September bis October 1905. Während dieser Versuchszeit ass ich jeden Morgen ca. 300 g weich-



Tabelle I.

No.	Datum	Tagesmenge des Kothes ccm	Tagesmenge des Kothes in Gramm feucht	Tagesmenge des Kothes in Gramm trock.	Gewicht des 1 ccm Kothes in Gramm feucht	Gewicht des 1 ccm Kothes in Gramm trocken	Procentgehalt an Trockensubstanz	Trockengewicht der Bakterien in 1 ccm Koth in Gramm	Bakterienmenge für einen Tag trocken in Gramm	Procentgehalt des trockenen Kothes an trockenen Bakterien
1	21. 9.	147,0	171,39	42,95	1,1659	0,2922	25,06	0,0690	10,1430	23.61
2	22. 9.	244,0	249,49	46,95	1,0225	0,1924	18,82	0,0612	14,9328	31,80
3	23. 9.	152,0	159,73	35,01	1,0509	0,2310	21,84	0,0547	8,3144	23,68
4	24. 9.	143,0	148,41	26,94	1,0385	0.1884	18,14	0,0426	6,0918	22,61
5	25. 9.	142,0	146,91	33,16	1,0346	0,2335	22,57	0,0287	4.0754	12,29
6	26. 9.	160,0	165,94	36,59	1,0371	0,2287	22,05	0,0366	5,8560	16,00
7	27. 9.	108,0	113,43	26,87	1,0503	0,2488	23,69	0,0416	4,4928	16.72
8	28. 9.	156,0	164,69	43,60	1,0557	0,2804	26,59	0,0882	13,7592	31,41
9	29. 9.	113,0	120,31	23,50	1,0647	0,2080	19,54	0,0370	4,1810	17,79
10	30. 9.	184,0	197,91	42,93	1,0756	0,2333	21,69	0,0611	11,2424	26,19
11	1. 10.	122,0	130,13	25,50	1,0666	0,2090	19,78	0,0444	5,4168	21,24
12	2. 10.	125,0	130,25	29,79	1,0401	0,2383	22,87	0,0416	5,2000	17,87
13	3. 10.	146,0	154,34	29,57	1,0571	0,2025	19,16	0,0428	6,2488	21,14
14	4. 10.	157,0	163,23	28,68	1,0396	0,1827	17,67	0,0379	5,9503	20,74
15	5. 10.	174,0	177,42	37,90	1,0199	0,2178	21,36	0,0375	6,5250	17,22
16	6. 10.	162,0	163,19	36.69	1,0691	0,2265	21,19	0,0652	10,5624	28.86
17	7. 10.	86,0	90,63	19,08	1,0538	0,2218	21,05	0.0763	6.5696	34,40
18	8. 10.	179,0	184.10	35,88	1,0280	0,2003	19,48	0,0682	12,2078	34.09
19	9. 10.	193,0	197,67	37,67	1,0242	0,1952	18,96	0,0606	11,6958	31.03
20	10. 10.	179,0	173.45	35,65	0,9690	0,1992	20,55	0,0442	8,0118	22,18
21	11. 10.	163,0	178,45	38,58	1,0948	0,2367	21,62	0,0451	7,3513	19.01
22	12. 10.	196,0	194,09	43,92	0,9903	0,2241	22,62	0,0622	11,0912	27,75
23	13. 10.	194,0	200,26	41,13	1,0323	0,2121	20,55	0,0503	9,7582	23,72
24	14. 10.	161,0	166,55	38,83	1,0345	0,2412	23,32	0,0714	11,4954	29.06
25	15. 10.	193,0	217,20	66,51	1,1154	0,3446	30,62	0,0496	9,5728	14.39
26	16. 10.	172,0	174.61	34,00	1,0152	0,1977	19,47	0,0439	5,5753	22,21
27	17. 10.	81,0	85,88	15,76	1,0602	0,1946	18,35	0,0684	5,5404	35.15
28	18. 10.	208,0	215,82	40.83	1,0376	0,1963	18,92	0,0704	14,6432	35,86
29	19. 10.	190,0	201,02	34,62	1,0580	0,1822	17,22	0,0599	11,3810	32,87
30	20. 10.	178,0	181,26	40,29	1,0183	0,2258	22,17	0,0460	8,1880	20,37
	Summa	4808,0	5017,68	1069,38	—	—	—	—	256,0739	—
	durchschnittl.	160,0	167,26	35,65	1,0478	0,2229	21,23	0,0536	8,5358	24,39

gekochten Reis, 200 g Miso-Suppe mit einem Hühnerei und 300 g Milch (40 g Miso werden mit 200 g Wasser in einer Reibschale fein verrieben und etwa 30 Minuten lang gekocht; hierauf wird ein Hühnerei hinzugethan und verrührt. Das Miso, ein in Japan volksthümliches Nahrungsmittel, ist aus Soya-Bohnen, Kochsalz und Koji-Hefe zubereitet). Mittags und Abends dagegen war die Kost unbestimmt, da ich meines Berufes wegen nicht immer zu Hause essen konnte; jedoch pflegte ich ausser 300 g Reis soviel Fisch, Geflügel und Fleisch zu mir zu nehmen, um gerade satt zu werden. Salz und Gewürze ass ich niemals. Süssigkeiten esse ich sehr gern, habe dagegen kein Verlangen nach alkoholischen Getränken, ein kleines Gläschen Bier ist mir schon zuviel. Ich möchte noch hinzufügen, dass ich in der ganzen Zeit bei bestem Befinden jeden Morgen regelmässig einmal Stuhlgang hatte. Das Resultat der Be-

stimmung, welche ich im März d. J. an mir selbst und 3 anderen gesunden Personen gemacht habe, ist folgendes:

Tabelle II.

No.	Datum im März 1908	Name	Bakterienmenge für 1 Tag trocken in Gramm	Procentgehalt des trockenen Kothes an trockenen Bakterien.
1	17.	Verfasser	7,6500	23,28
2	19.	K. T.	7,7805	28,55
3	19.	B. J.	9,4918	29,00
4	20.	K. T.	5,3970	23,81
5	20.	B. J.	6,3998	19,60
6	27.	T. T.	9,3899	27,60
7	28.	T. T.	9,8414	15,45
		Mittel:	7,9500	23,90

Bei der Tabelle II nahm ich:

Morgens: 300 g gekochten Reis, 200 g Misosuppe mit 1 Hühnerei.

Mittags: Gebratenen Aal mit Reis (der von den Eingeweiden befreite Aal wird mit einer aus Soya und Zucker zubereiteten Sauce über dem Feuer gebraten, auf den gekochten Reis in einer tiefen Schale aufgelegt und erwärmt).

Abends: 150 g gebratenes Ochsenfleisch, 1 Ei und 300 g Reis.

Bei den 3 anderen Herren habe ich die von mir zusammengestellte für japanische Verhältnisse berechnete Probekost benutzt, nämlich:

Morgens: 300—450 g weichgekochten Reis, 400 g Misosuppe mit 2 Hühnereiern.

Mittags: 450 g weichgekochten Reis mit 160 g Hühnerfleisch (Hühnerfleisch wird zunächst fein gehackt, nach Zusatz von ein wenig Kochsalz in zwei Portionen getheilt, dann auf einer mit Sesamöl geölten flachen Pfanne kurz gebraten, sodass das Innere noch roh bleibt).

Abends: Wie Morgens.

Die Menge des Reises wird je nach dem Appetit des Individuums grösser oder kleiner bemessen. Die obige Kostordnung dauert 2 Tage lang; vor und nach dem Versuche wird nach dem Vorschlag von Schmidt 0,3 g Carmin in Oblate gegeben.

Fasse ich die Ergebnisse meiner Untersuchungen kurz zusammen, so ist der durchschnittliche Procentgehalt der Fäcestrockensubstanz an Bakterien

bei der Tabelle I . . . 24,39 pCt.,
und „ „ „ II . . . 23,90 „

also ungefähr um das Doppelte grösser, als bei Tobaya. Ich weiss nicht, wie diese Differenz zu Stande gekommen ist. Etwaige Fehler bei der Ausführung von Seiten Tobaya's werden ausgeschlossen sein, da er unter Aufsicht von Prof. Inada genau der Strasburger'schen Vorschrift gefolgt ist[1]). Vielleicht liegt die Ursache darin, dass die Bakterien-

1) Vergl. die übernächste Arbeit von Ehrenpfordt.

menge nicht nur bei jeder einzelnen Person je nach der Art der Kost verschieden gross ist, sondern auch bei gleicher Kost je nach der Versuchsperson schwankt.

Ich stelle im Folgenden die bis jetzt, soviel mir bekannt ist, veröffentlichten Werthe der einzelnen Autoren über den Procentgehalt der trockenen Bakterienmenge in den Fäces des gesunden Menschen zusammen:

Strasburger	24,30 pCt.
Schittenhelm und Tollens . . .	42,00 "
Lissauer	8,67 "
Tobaya	11,22 "
Verfasser	24,39 "

Die Angabe von Schittenhelm und Tollens betrifft nur einen einzigen Fall.

Erwähnen möchte ich noch, dass ich, als ich noch in Dresden war, mich dort gelegentlich mit der Bakterienbestimmung in meinen eigenen Fäces beschäftigt habe (selbstverständlich europäische Kost!). Es ergaben sich für die Trockensubstanz der Fäces 16,0—30,0 pCt. Bakterien.

An der Hand dieses Resultates scheint es mir, dass die Bakterienmenge in den Fäces — entgegen der Ansicht von Giaxa und Tobaya, aber übereinstimmend mit der von Hammerl — von der Art der Kost, also ob europäisch oder japanisch, nicht allzusehr beeinflusst wird.

Wiederhole ich zum Schluss noch einmal meine Ergebnisse, so stimmt meine Zahl 24,39 pCt. fast genau mit der Strasburger'schen (24,30 pCt.) überein; auch die Tagesmenge der trockenen Bakterien kann man (Strasburger 8,0 g, ich 8,538 g) als übereinstimmend ansehen.

Da die Bakterien durchschnittlich ca. 85,0 pCt. H_2O enthalten, wird die Feuchtmenge der Kothbakterien pro Tag etwa 56,0 g, also etwas mehr als ein Drittel der frischen Fäces betragen.

Literatur.

Strasburger, Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. 46. H. 5 u. 6. S. 3 des Sep.-Abdr.
Schmidt und Strasburger, Die Fäces des Menschen etc. 2. Aufl. 1905
Matsushita, Inaug.-Diss. Halle 1902. S. 8.
Sucksdorff, Archiv f. Hygiene. Bd. 4. S. 355.
Eberle, Centralbl. f. Bakteriologie. 1896.
Hellström, Archiv f. Gynäkologie. Bd. 63. S. 643.
Alex. Klein, Centralbl. f. Bakteriologie. Bd. 27. 1900.
Leschziner, Deutsche Aerztezeitung. 1903. S. 385.
Schittenhelm und Tollens, Centralbl. f. inn. Med. 1904. No. 30.
Lissauer, Archiv f. Hygiene. Bd. 58. 1906.
de Giaxa, Ref. Baumgarten's Jahresbericht. 1888. S. 469.
Hammerl, Zeitschr. f. Biologie. Bd. 35.
Tobaya, Jji-Shimbun (Med. Zeitung). 1908. No. 758. S. 731. 1908.
Yokote, Vorlesungen über die Hygiene (japanisch). 1908. II. Bd. S. 509.



XXXI.

Aus der medicinischen Klinik zu Halle a. S.
(Director: Prof. Dr. Ad. Schmidt.)

Untersuchungen über die Bakterienmenge der Fäces unter normalen und pathologischen Verhältnissen und ihre Beeinflussung durch Calomel und Wasserstoff-Superoxyd.

Von

Dr. **Fritz Berger**, und Dr. **Iwaho Tsuchiya**
Specialarzt f. Verdauungskrankheiten in Magdeburg, früherem Assistenzarzt der Klinik. aus Tokio (Japan).

Längere Zeit, bevor uns durch Vermittelung von Professor Schmidt Gelegenheit gegeben wurde, die vorstehende Arbeit Sato's durchzusehen, hatten auch wir es unternommen, die Bakterienmenge in den menschlichen Fäces in einer grossen Zahl von Fällen nach der Strasburger-schen Wägemethode[1]) zu bestimmen.

Veranlasst wurden wir hierzu durch zwei Gründe: einmal hatten die Strasburger'schen Veröffentlichungen nur in sehr geringer Zahl — wohl infolge der von Strasburger[2]) selbst zugegebenen und nicht zu bestreitenden Umständlichkeit der Methodik — vorgenommenen Nachuntersuchungen ganz auffallend von einander abweichende Resultate geliefert; dann aber war die Frage nach der Wirkung der Darmantiseptica, über welche die Strasburger'sche Methode besonders gut Aufschluss zu geben im Stande sein musste, und die nach Strasburger's eigenen Untersuchungen das überraschende Ergebniss zu Tage gefördert hatte, dass die gebräuchlichen Antiseptica die Bakterienmenge nicht nur nicht vermindern, sondern sogar vermehren, nicht mehr Gegenstand von Untersuchungen geworden.

Erst als unsere Untersuchungen bereits im Gange waren, erschien eine unter der Leitung Strasburger's ausgeführte Dissertation von Feigen[3]) „Ueber die Bakterienmenge des Dünndarms und ihre Beeinflussung durch Antiseptica". Die Untersuchungen sind an einem Kranken angestellt, dem wegen Polyposis recti eine Ileocoecalfistel angelegt worden

1) Zeitschr. für klin. Med. 1902. Bd. 46.
2) Ebendaselbst. 1903. Bd. 48.
3) Dissertation. Bonn 1908.



war. Sie kommen im Allgemeinen zu dem gleichen Resultat wie die Strasburger'schen (abgesehen vom Purgen, das regelmässig eine günstige Einwirkung auf die Darmbakterienmenge ausübte).

Bei der principiellen Bedeutung dieser Frage hielten wir erneute Untersuchungen nach dieser Richtung für angebracht. Von denselben wird später die Rede sein.

Was zunächst die absolute Zuverlässigkeit der nach der Wägemethode gefundenen Werthe anbetrifft, so muss bei den ausserordentlich grossen Differenzen der von den einzelnen Autoren festgestellten Werthe die definitive Entscheidung hierüber noch ausstehen bleiben[1]). Der Uebersicht halber führen wir die bisher gefundenen Zahlen für den Procentgehalt des trockenen Kothes an trockenen Bakterien bei normalen Menschen an. Es wurden festgestellt von

Strasburger[2])	24,3	pCt.
Schittenhelm und Tollens[3]) . .	42	„
Lissauer[4])	8,67	„
Tobaga[5])	11,22	„
Sato[6])	24,39	„
Berger und Tsuchiya	12,6	„

Trotz dieser gewaltigen Differenzen muss es schliesslich bei genauestem Vergleich der von den einzelnen Autoren geübten Technik gelingen, eine Einigung zu erzielen. Unsere Vermuthungen über die in Betracht kommenden Fehler werden wir später auseinandersetzen.

In Betreff der relativen Zuverlässigkeit, d. h. bei Constanz der Werthe jedes einzelnen Autors müssen wir der Wägemethode vor der Zählmethode unter allen Umständen den Vorzug geben; wir können uns den Ausführungen Sato's über diesen Punkt unbedingt anschliessen. Insbesondere, wenn es sich um Vergleichswerthe bei längeren Versuchsreihen handelt, dürfte uns diese Methode, von demselben Untersucher durchgeführt, hinreichend genaue Auskunft zu ertheilen, im Stande sein.

Bevor wir auf unsere Untersuchung und deren Ergebniss näher eingehen, halten wir es für nothwendig, die von uns angewandte Technik, die in verschiedenen Details von der Strasburger'schen abwich, eingehend auseinanderzusetzen, da, wie gesagt, nur in ihr die Ursache für die grossen Differenzen in den Untersuchungsresultaten bei einzelnen Autoren gelegen sein kann.

Zur Untersuchung gelangte stets die ganze Stuhlmenge von 24 Stunden. Sofort nach der Entleerung kamen die Stühle in einen Eisschrank und blieben hier bis zum Beginn der so bald wie möglich vorgenommenen Untersuchung. Da es uns wichtig erschien, Stühle von möglichst gleichmässiger Consistenz zur Untersuchung zu verwenden (um ein exaktes

1) Vergl. die folgende Arbeit von Ehrenpfordt.
2) l. c.
3) Centralbl. für innere Med. 1904. No. 30.
4) Archiv für Hygiene. 1906. Bd. 58.
5) Iji-Shimbun. No. 758.
6) l. c.



Abmessen zu ermöglichen), wurden die festen Stühle, nachdem sie zunächst gut durchgerührt und ihre Menge in dem von Strasburger angegebenen Gefäss festgestellt worden war, mit der Hälfte ihres Volumens, sehr harte mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt und zu einer breiartigen Beschaffenheit verrieben. Die breiigen und flüssigen Stühle wurden ebenfalls zunächst sorgfältig verrieben, um eine gleichmässige Vertheilung aller Bestandtheile zu erhalten. Ein kleiner, für die Untersuchung speciell bestimmter Theil dieser Stuhlmasse wurde nun in einem kleinen Porcellanmörser noch einmal auf das Feinste zerrieben. Von dieser Masse wurden alsdann im Messcylinder bestimmte Mengen, (gewöhnlich 3 ccm, von Stühlen, die sehr hart waren und in Folge dessen, wie oben gesagt, mit dem gleichen Volumen Wasser verrieben wurden, 4 ccm, entsprechend also 2 ccm der ursprünglichen Stühle), von dünnflüssigen Stühlen dagegen mehr (bis zu 10 ccm) abgemessen und zur Bestimmung der Trockensubstanz, eine gleiche so abgemessene Portion zur Bestimmung der Bakterienmenge verwendet. Die Trockensubstanz wurde genau nach den Angaben Strasburger's, nach Verdampfen auf dem Wasserbad unter Alkoholzusatz und nach Nachtrocknen im Exsiccator, durch Wiegen festgestellt. Für die Bestimmung der Bakterienmenge verwendeten wir im Einzelnen folgende Technik:

Die mit etwa 40 ccm 0,5 proc. Salzsäurelösung gut verriebene, auf oben beschriebene Weise abgemessene, also 2 ccm des ursprünglichen Stuhles entsprechende Stuhlmenge wurde mit geringer Kraft etwa 5 Minuten lang ausgeschleudert (wir benutzten hierzu eine sehr gut und regelmässig arbeitende, elektrisch betriebene Centrifuge, deren Umdrehungszahl allerdings von uns nicht festgestellt ist). Die über dem Bodensatz befindliche trübe bakterienhaltige Flüssigkeit wurde abgesaugt — die von Strasburger angegebene Vorrichtung hierzu bewährte sich als sehr practisch — der Bodensatz erneut mit Salzsäurelösung verrieben, wieder centrifugirt und dieses Verfahren etwa 5 bis 6 Mal, selten noch ein 7. Mal wiederholt, bis die Flüssigkeit nach dem Centrifugiren fast klar war. Um eine möglichst gute und gleichmässig vertheilte Bakterienaufschwemmung zu erhalten und das Zusammenbacken von Bakterienhäufchen thunlichst zu vermeiden, hielten wir es für wichtig, möglichst grosse Flüssigkeitsmengen zu verwenden, so dass am Schluss der wiederholten Ausschleuderungen mindestens 200, meist sogar 250—300 ccm salzsaurer, bakterienhaltiger Flüssigkeit im Cylinder enthalten waren. Nun wurde die ganze Flüssigkeit nochmals und zwar kräftig in einzelnen Portionen ausgeschleudert. Der hierbei erhaltene, manchmal noch recht beträchtliche Bodensatz zeigte im mikroskopischen Bilde neben Cellulooseresten und sonstigen Verunreinigungen noch ziemlich reichliche Bakterienhäufchen. Er wurde daher noch einmal mit Salzsäurelösung versetzt, durchgeschüttelt und ausgeschleudert. In dem nunmehr sich ergebenden Bodensatz konnten wir kaum mehr Bakterien nachweisen. Die gesammte Bakterienaufschwemmung wurde jetzt mit 96 proc. Alkohol in gleicher Menge versetzt, über 24 Stunden auf dem Wasserbad bei 40 ° C. unter mehrmals erneutem Alkoholzusatz auf etwa 50 ccm eingeengt, alsdann noch-

mals mit 96 proc. Alkohol versetzt und ausgeschleudert. Die nun den Bodensatz bildenden Bakterien wurden schliesslich mit absolutem Alkohol ausgewaschen, mit Aether entfettet und mit Alkohol in ein gewogenes Schälchen gebracht, getrocknet und gewogen. Bei diesem Vorgehen konnten wir in dem schliesslich restirenden Bakterienbodensatz nur in Ausnahmefällen kleinste Verunreinigungen mikroskopisch feststellen. In den meisten Fällen war es ein reines Bakteriengemenge.

Wir glauben kaum, dass dieser Methode, die bei allen vorliegenden, von uns selbst ausgeführten Untersuchungen auf das Gewissenhafteste eingehalten wurde, der Vorwurf der Ungenauigkeit gemacht werden kann. Wenn trotzdem der von uns festgestellte Procentgehalt des trockenen Kothes an trockenen Bakterien so wesentlich von dem von Strasburger, Schittenhelm und Tollens, und Sato gefundenen abweicht, so können wir den Grund hierfür nicht oder wenigstens zum geringen Theil mit Schittenhelm und Tollens in der verschiedenartigen Diät und den hierdurch gelieferten veränderten Wachsthumsbedingungen für die Bakterien erblicken, müssen vielmehr in der Hauptsache die Methodik als solche verantwortlich machen und sie einer Kritik unterziehen.

Zunächst ist es wichtig, festzustellen, dass Tobaya, der seine Untersuchungen in der Universitätsklinik zu Fukuoka gemacht hat und sehr sorgfältig vorgegangen ist, mit den unsrigen fast übereinstimmende Resultate erhalten hat, Lissauer sogar noch geringere Werthe. Von den anderen Autoren haben Strasburger und Sato mit gewöhnlichen Handcentrifugen gearbeitet, mit denen ein sicheres und regelmässiges Arbeiten wohl immerhin erschwert ist. Ausserdem kann eingewendet werden, dass die Flüssigkeitsmenge der Bakterienaufschwemmung vielleicht zu gering für eine gleichmässige Vertheilung gewesen ist; auch können wir nicht einsehen, warum bei dem letzten Ausschleudern der bakterienhaltigen Flüssigkeit vor dem Alkoholzusatz so kraftlos vorgegangen werden soll (nach Strasburger nur ca. 30 Umdrehungen). Wir sind im Gegentheil der Ansicht, dass, wenn wir eine gute Bakterienaufschwemmung haben, gerade nur durch möglichst schnelles Ausschleudern aus dieser Aufschwemmung die noch in ihr suspendirt gehaltenen Cellulose- und sonstigen Nahrungsreste herausbefördert werden können. Hierfür spricht auch, dass wir in dem bakterienhaltigen Sediment der Alkoholfällung nur in Ausnahmefällen noch fremde Substanzen finden konnten, während Strasburger selbst zugiebt, meist 2 bis 3 Cellulosefetzen und ähnliche Reste in jedem Gesichtsfelde gefunden zu haben. Bei den immerhin kleinen Zahlen, mit denen hier gearbeitet wird, dürfte diese anscheinend so geringe Verunreinigung, auf die ganze Stuhlmenge bezogen, doch schon bedeutsame Unterschiede ergeben. Das gilt für die Untersuchungen Strasburger's und Sato's.

Bei Schittenhelm und Tollens vermissen wir überhaupt das nochmalige Ausschleudern der gesammten bakterienhaltigen Flüssigkeit und müssen, da wir bei allen unseren zahlreichen Untersuchungen gesehen haben, wieviel fremdartige Reste sich noch aus dieser Aufschwemmung ausschleudern lassen, unbedingt die von diesen Autoren gefundene hohe Zahl (42,8 pCt.) für falsch halten, wenn auch die Autoren behaupten,



dass sie sich von der Reinheit des Bakteriengemenges durch die mikroskopische Untersuchung überzeugt haben. Uebrigens handelt es sich hier nur um einen einzelnen von ihnen untersuchten Fall.

Was die Ernährung anbetrifft, so besteht hierin in unseren Fällen und denen Strasburger's kein grosser Unterschied. Auch Strasburger hat in einigen, wir in den meisten Fällen der zu Untersuchenden die Schmidt'sche Probekost geben lassen, die anderen haben die nicht sehr abweichende 3. Form der klinischen Küche erhalten. Die Untersuchungen von Feigen können wir bei diesen Betrachtungen wohl aus dem Spiel lassen, da sie sich lediglich auf Dünndarminhalt beziehen, die Dünndarmflora aber doch qualitativ und quantitativ von der des Dickdarms verschieden ist. Wir müssen aber noch später bei Besprechung der Wirkung der Darmdesinficientien auf diese Arbeit zurückkommen.

Uebrigens sind zur Zeit im Laboratorium der Hallenser Klinik Untersuchungen im Gange, die gemäss unseren Vermuthungen in Betreff der Ursachen der so verschiedenen absoluten Werthe von Strasburger und Sato einerseits, Tobaya und uns andererseits Klarheit zu schaffen bestrebt sind (vergl. die folgende Arbeit).

Wir gehen nunmehr zu unseren Untersuchungen selbst über.

Wir haben neben einer Reihe von normalen Stühlen auch solche untersucht, die Veränderungen krankhafter Art aufwiesen, darunter mehrere Stühle mit starker Kohlenhydratgährung, zwei mit Gährung und gleichzeitiger Eiweissfäulniss (Gährungskatarrh) und zwei acholische Stühle.

Bei den meisten Fällen wurden mehrere Untersuchungen gemacht, nach denen sich Procentgehalt und Tagesmenge an trockenen Bakterien folgendermaassen verhielten:

Tabelle I.

No.	Normalstühle		Gährungsstühle		Gährungsstühle mit Katarrh		Obstipationsstühle		Fettstühle	
	A.[1]	B.[2]	A.	B.	A.	B.	A.	B.	A.	B.
1.	13,2	2,065	12,9	1,98	14,1	1,86	6,4	2,4	9,9	1,5
2.	10,9	4,9	16,7	4,875	10,3	5,1	6,7	1,6575	9,5	2,73
3.	13,6	4,41	14,7	3,64	15,0	3,3	—	—	—	—
4.	12,9	3,825	15,6	4,76	15,5	3,3	—	—	—	—
5.	11,2	1,76	17,8	4,42	—	—	—	—	—	—
6.	13,8	1,18	22,6	6,3	—	—	—	—	—	—
7.	—	—	16,6	3,64	—	—	—	—	—	—
8.	—	—	15,6	3,15	—	—	—	—	—	—
9.	—	—	20,0	4,5	—	—	—	—	—	—
10.	—	—	16,1	3,75	—	—	—	—	—	—
11.	—	—	16,9	6,12	—	—	—	—	—	—
12.	—	—	19,7	5,76	—	—	—	—	—	—
13.	—	—	20,3	2,04	—	—	—	—	—	—
14.	—	—	12,0	4,56	—	—	—	—	—	—
Im Durchschnitt	12,6	3,0233	16,936	4,25	13,725	3,39	6,55	2,03	9,7	2,16

1) A. = Procentgehalt der trockenen Fäces an trockenen Bakterien.

2) B. = Trockene Bakterien in den entleerten Fäces von 24 Stunden.



Wir sehen, dass wir ebenso wie mit dem Procentgehalt auch mit der gesammten Bakterienmenge von 24 Stunden weit hinter den von Strasburger angegebenen Zahlen zurückbleiben, der die letztere im Durchschnitt normaler Weise auf 8 g, bei Darmstörungen auf 14 g, bei Obstipation auf 5,5 g angiebt. Nur in einem Falle von Obstipation sah auch Strasburger ein Zurückgehen der täglich ausgeschiedenen Bakterienmenge auf 2,6 g. Eine auffallende Uebereinstimmung mit Strasburger zeigt sich in den beiden Fällen von Fettstuhl (Ikterus): auch Strasburger fand hier bei durchschnittlich 9 pCt. Bakteriengehalt eine Tagesmenge an trockenen Bakterien von nur 3,2 g. Im Uebrigen haben auch wir regelmässig eine Zunahme von Bakterien bei Darmstörungen (Gährung und Fäulniss), eine Abnahme bei Verstopfung feststellen können.

Wir kommen nun zu dem zweiten Theile unserer Untersuchungen, der Einwirkung von Antisepticis auf die Bakterienmenge der Fäces. Wie bereits eingangs erwähnt, haben die Untersuchungen Strasburger's und Feigen's nach dieser Richtung bemerkenswerthe Ergebnisse gehabt, derart, dass nach Darreichung der verschiedenartigsten Antiseptica, wie Thymol, β-Naphthol, Naphthalin, Itrol u. A. eine Beeinflussung der Bakterienmenge in günstigem Sinne nicht zu Stande komme, ja, dass nach Einnahme von Calomel, dem landläufigen Darmdesinficiens κατ' ἐξοχήν, nicht nur keine Verminderung, sondern sogar eine Vermehrung der Bakterienmenge zu constatiren sei. Nur Tanocol und Salicylsäure in kleinen Dosen schienen in etwa das Bakterienwachsthum zu hemmen, nach Feigen auch noch das Purgen, das gleichzeitig eine hochgradige Absonderung von Flüssigkeit aus dem Darm verursachen soll. Als Erklärung für diese Erscheinungen nimmt Strasburger an, dass die Antiseptica, insbesondere das Calomel, durch ihre Reizwirkung auf die Darmschleimhaut, diese direct schädigen und so den Darm in der Bethätigung seiner normalen Function, die er für das wirksamste Mittel hält, dem Wachsthum der Bakterien zu steuern, hindert. Adolf Schmidt[1]) spricht sich in demselben Sinne aus, wenn er sagt, dass in Folge der schädlichen Wirkung der Antiseptica „eine Darmreizung, d. h. eine Absonderung fäulnissfähiger Flüssigkeit Seitens der Darmwand und damit verbesserte Wachsthumsbedingungen für die Darmmikroben“ geschaffen würden.

Diese mit Calomel ausgeführten Versuche, deren Resultate der allgemeinen klinischen Erfahrung über dieses Mittel einigermaassen zuwider liefen, machten weitere Nachprüfungen wünschenswerth, um so mehr, als die von Strasburger[2]) (am Hunde) und von Feigen[3]) (am Menschen) ausgeführten Untersuchungen sich auf Darminhalt bezogen, der einer Ileocöcalfistel entstammte, so dass die Wirkung des Mittels auf die Bakterienflora des Dickdarms unberücksichtigt blieb.

1) Medicin. Klinik. 1909. No. 13.

2) l. c.

3) l. c.



Allerdings liegen hier Untersuchungen von Schütz[1]) vor, welcher nachgewiesen hat, dass Vibrio Metschnikoff, der im normalen Darm des Hundes vollkommen vernichtet wird, nach Eingabe von Ricinusöl und von Calomel in mässigen Dosen aus dem Kothe massenhaft gezüchtet werden kann. Es handelt sich hier jedoch um eine bestimmte Art von Mikroorganismen, aus deren Verhalten ein sicherer Schluss auf die Allgemeinheit nicht gezogen werden kann.

Wir haben unsere Untersuchungen auf 2 Fälle mit sonst normalen Stuhlentleerungen, auf 2 Fälle von Gährungsdyspepsie und auf einen Fall von Obstipation ausgedehnt. Die Resultate sind in den folgenden Tabellen II und III niedergelegt. Bemerken möchten wir noch, dass in Fall 1 und 4 gewöhnliche Kost, in den 3 übrigen Fällen Probekost während des ganzen Versuches gereicht wurde. Der besseren Uebersicht halber fügen wir gleich in einer 6. Rubrik die Menge des vor und nach Calomel-Eingabe in den Fäces festgestellten gelösten Eiweisses (vergl. Tsuchiya[2]): „Ueber das Auftreten des gelösten Eiweisses in den Fäces Erwachsener und seinen Nachweis mittels Biuretreaction), sowie den Ausfall der Brutschrankprobe hinzu, wobei durch die Bruchzahl die Höhe der Flüssigkeit im Steigrohr nach 24 Stunden angegeben wird.

Tabelle II.

Fall 1 Normal. Gewöhnliche Kost.

Datum	Desinficiens	Feuchter Koth gesammt i. Cubikcentim.	Trockener Koth in 2 ccm	Trockener Koth gesammt	Trockene Bakterien in 2 ccm	Trockene Bakterien gesammt	Verhältniss zwischen trock. Bakt. u. trock. Koth pCt.	Consistenz	Brutschrankprobe	Reaction	Eiweissprobe
14. 3.	—	80	0,393	15,72	0,044	1,76	11,2	normal	zur Hälfte	schw. sauer	—
17. 3.	—	70	0,342	11,97	0,055	1,925	13,2	„	„	„	—
20. 8.	Calomel 1 × 0,2	130	0,259	16,835	0,023	1,495	8,9	weich	„	„	E.[3]) = 0,4 pM. P. = 0,5 „

Fall 2. Normal. Probekost.

Datum	Desinficiens	Feuchter Koth gesammt i. Cubikcentim.	Trockener Koth in 2 ccm	Trockener Koth gesammt	Trockene Bakterien in 2 ccm	Trockene Bakterien gesammt	Verhältniss zwischen trock. Bakt. u. trock. Koth pCt.	Consistenz	Brutschrankprobe	Reaction	Eiweissprobe
4. 9.	—	145	0,414	30,015	0,078	5.655	18,8	normal	1/2	neutral	—
6. 9.	—	180	0,38	34,2	0,078	7,02	20,5	„	1/2	„	—
8. 9.	Calomel 2 × 0,1	150	0,456 (6 ccm)	11,4	0,039 (6 ccm)	0,975	8,5	breiig	1/3	„	E. = 0,4 pM.
10. 9.	Calomel 2 × 0,1	200	0,371 (4 ccm)	18,55	0,029 (4 ccm)	1,45	7,8	weich	—	—	E. = 0,3 „
11. 9.	Calomel 2 × 0,1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12. 9.	Calomel 2 × 0,2	120	0,31 (3 ccm)	12,4	0,019 (3 ccm)	0.76	6,1	sehr weich	1/2	—	E. = 0,6 „

1) Archiv für Verdauungskrankheiten. 1901. S. 58.

2) Zeitschr. f. experim. Pathologie und Therapie. 1908.

3) E. = Esbach, P. = Phosphorwolframsäure (cf. Tsuchiya, Centralbl. f. inn. Med. 1908).




Tabelle III.

Fall 3. Achylia gastrica. Gährungsdyspepsie. Probekost.

Datum	Desinficiens	Feuchter Koth gesammt i. Cubikcentim.	Trockener Koth in 2 ccm	Trockener Koth gesammt	Trockene Bakterien in 2 ccm	Trockene Bakterien gesammt	Verhältniss zwischen trock. Bakt. u. trock. Koth pCt.	Consistenz	Brutschrankprobe	Reaction	Eiweissprobe
7. 3.	—	150	0,308	23,1	0,033	2,475	10,7	dickbreiig	stark positiv	stark sauer	E. Trübung P. = 0,3 pM.
10. 3.	Calomel 0,3	450	0,158	33,55	0,01	2,25	6,3	dünnbreiig	$^2/_3$	schw. sauer	E. = 0,6 „ P. = 0,7 „
11. bis 12. 3.	—	330	0,3	49,5	0,024	3,96	8,0	weich	vollst.	sauer	E. = 0,2 „ P. = 0,4 „
14. 3.	Calomel 0,3	230	0,208	23,92	0,007	0,805	3,4	dünnbreiig	$^2/_3$	mässig sauer	E. = 0,6 „ P. = 0,9 „
				Fall 4. Gährungsdyspepsie. Gewöhnliche Kost.							
26. 3.	—	70	0,447	15,65	0,059	2,065	13,2	dickbreiig	vollständig	stark sauer	—
27. 3.	Calomel 2 × 0,3	150	0,635 (10 ccm)	9,525	0,028	0,42	4,4	dünn	$^1/_5$	stark sauer	E. getrübt P. = 0,5 pM.
				Fall 5. Obstipatio chron. Probekost.							
26. 4.	—	120	0,624	37,44	0,04	2,4	6,4	hart	neg.	—	—
28. 4.	—	85	0,58	24,65	0,039	1,6575	6,7	hart	„	—	—
1. 5.	—	150	0,595 (5 ccm)	17,85	0,125 (5 ccm)	3,75	21,0	dünnbreiig	„	neutral	—
6. 5.	Calomel 2 × 0,05	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7. 5.	Calomel 2 × 0,1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8. 5.	Calomel 2 × 0,1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9. 5.	Calomel 2 × 0,2	90	0,403	18,135	0,032	1,44	7,9	weich	neg.	schw. sauer	—

Betrachten wir zunächst Fall 1—4, so sehen wir schon ohne Weiteres, dass nicht nur der Procentgehalt des trockenen Kothes an trockenen Bakterien nach Eingabe von Calomel ganz wesentlich abgenommen hat, sondern auch, theilweise sogar in ganz auffallendem Grade, die Gesammtmenge der ausgeschiedenen Bakterien. Am wenigsten deutlich ist dieses bei Fall 1, bei dem ohnehin die Bakterienmenge sehr gering war, ganz besonders deutlich bei Fall 2, wo die Bakterienmenge von 7,02 auf 0,975 g sank! Und das trotzdem durch die Calomeleingabe, wie der nicht unerhebliche Gehalt an gelöstem Eiweiss von 4 pM. in diesem Falle beweist, sicherlich ein Reizzustand des Darmes hervorgerufen worden war. Wir glauben, dass wir es hier denn doch mit einem anderen Effect als mit dem einer einfachen Laxation, durch die, wie Feigen annimmt, „eine mechanische Fortschwemmung der Bakterien und ihres Nährbodens veranlasst wird", zu thun haben, nämlich mit dem einer directen Herabminderung der Bakterien durch ein



antiseptisches Mittel, um so mehr, als die laxirende Wirkung keine sehr erhebliche, der Stuhl vielmehr breiförmig und keineswegs dünnflüssig war. Aehnlich verhalten sich Fall 3 und 4, bei denen allerdings die laxirende Wirkung ausgesprochener war. Fall 4, ein Selbstversuch des einen von uns (Ts.), hatte in Folge der grossen Calomeldosen (2 × 0,3 im Laufe des Vormittags) eine derartige Darmreizung zur Folge, dass Ts. wegen heftigen Unwohlseins 2 Tage das Bett hüten musste. Auch durch den Eiweissgehalt von 0,5 pM. wird ein erheblicher Reizzustand bewiesen. Trotzdem war eine Abnahme der Bakterienmenge bis auf den 5. Theil der am Tage zuvor ausgeschiedenen festzustellen.

Eine Ausnahmestellung nimmt Fall 5 ein. Hier handelte es sich um eine sehr hartnäckige Obstipation, bei der, den Strasburger'schen Befunden entsprechend, die Tagesmenge und der Procentgehalt an Bakterien sehr gering war. Nur an einem Tage, wo der Kranke unter Leibschmerzen aus unbekannter Ursache einen dünnbreiigen Stuhl entleerte, war bei sehr hohem Procentgehalt auch die Bakterienmenge bedeutend gestiegen. Bei diesem Kranken trat erst am 4. Tage der Calomel-Darreichung eine mittelweiche Stuhlentleerung ein, deren Bakterienmenge wohl gegen die des oben erwähnten weichen Stuhles, nicht aber gegen die der früher entleerten Stühle eine wesentliche Abnahme aufwies. Auffallender Weise war in diesem Stuhl trotz der grossen Menge Calomel, die der Kranke bekommen hatte, kein Eiweiss nachweisbar. Es ist dieses wohl nur so zu erklären, dass eine stärkere Reizung der Darmschleimhaut überhaupt nicht zu Stande gekommen ist.

Fassen wir also das Ergebniss unserer Untersuchungen in Bezug auf die Calomelwirkung zusammen, so müssen wir sagen, dass das Calomel, wenn es auch den Darm in einen Reizzustand versetzt, der sich in der Ausscheidung einer eiweisshaltigen Substanz kennzeichnet, trotz der dadurch für das Bakterienwachsthum an sich geschaffenen günstigeren Bedingungen eine Herabsetzung der Bakterienmenge in manchen Fällen herbeizuführen im Stande ist, d. h., dass es ein Darmantisepticum von guter Brauchbarkeit ist.

Da aber die erwähnten Reizerscheinungen auf den Darm eine immerhin unerwünschte Nebenwirkung dieses Mittels sind, und je nach der Art des Falles in so verschiedener Heftigkeit auftreten, dass die gute Wirkung des Calomel dadurch in Frage gestellt wird, dürfen wir das Calomel nicht als das Ideal eines Darmantisepticums hinstellen.

Ein solches zu finden, d. h. ein Mittel, das, ohne irgendwelche schädlichen Reizwirkungen auf Magen und Darm zu entfalten, gährungs- und fäulnisswidrig wirkt und die Bakterienmenge herabsetzt, musste Aufgabe weiterer Untersuchungen sein.

Schon seit einiger Zeit hat man, besonders von französischer Seite, den Superoxyden wie in der äusseren, so auch in der inneren Medicin erhöhtes Interesse entgegengebracht und so beispielsweise das Superoxyd des Magnesiums (MgO_2) unter dem Namen Hopogan als Antisepticum des Verdauungscanales empfohlen. Die Versuche von Feigen sind aller-

dings nicht sehr zu Gunsten dieses Mittels ausgefallen, andere genaue Untersuchungen betreffs der Einwirkung dieses Mittels auf die Bakterienmenge liegen zur Zeit nicht vor.

Auf Veranlassung von Herrn Prof. Schmidt wandten wir uns nun der Erforschung der Wirksamkeit des Wasserstoff-Superoxyds (H_2O_2) zu. Dieses Mittel, dessen vorzügliche antiseptische Eigenschaften besonders den Chirurgen seit langem bekannt sind und verwerthet werden, ist in der inneren Medicin bisher noch wenig verwendet worden. Petri[1]) hat als Erster kürzlich Versuche über die Wirkung des H_2O_2 im Magen, die er in der Hallenser Klinik angestellt hat, veröffentlicht, aus denen hervorgeht, dass das H_2O_2 die Salzsäure des Mageninhaltes herabzusetzen vermag. Wie diese Wirkung zu Stande kommt, ist an Thierexperimenten unter Bickel's Leitung von Togami[2]) untersucht und so erklärt worden, dass das H_2O_2 eine starke Schleimsecretion im Magen hervorruft, durch deren Alkalescenz die Acidität herabgesetzt wird. Zu demselben Endergebniss kommt eine unter Leitung von H. Winternitz angefertigte Dissertation von Rocco[3]). Petri empfiehlt auf Grund seiner Beobachtungen das Mittel zur Bekämpfung der Hyperaciditätsbeschwerden.

Um die Wirkung des Mittels auf den Darm bezw. den Darminhalt zu erproben, war zunächst eine Reihe von Vorversuchen nothwendig. Wir versetzten zu diesem Zwecke frisch gährende Stühle mit H_2O_2 in verschiedener Concentration und wählten gleichzeitig eine Reihe anderer Antiseptica zur Vergleichsprüfung. Es wurde dann im Gährungsröhrchen bei 37° C. festgestellt, in wie weit durch die einzelnen Mittel die Gährung beeinflusst wurde. Eine der vielen, durchweg in ähnlichem Sinne ausgefallenen Versuchsreihen führen wir hier an. Es handelte sich um einen typischen bei Probekost entleerten Gährungsstuhl von heller Farbe, schaumigem Aussehen, charakteristischem Geruch und stark saurer Reaction. Nach Verreiben fanden sich massenhafte Kartoffelreste, ganz vereinzelt kleinste Fleischstückchen, sonst nichts Abnormes.

Tabelle IV.

Gleiche Mengen Stuhl mit Zusatz von	Höhe der Wassersäule (= der gebildeten Gasmenge) in dem 11 cm hohen offenen Schenkel des Gärungsröhrchens nach 24 Stunden im Brutschrank
ohne	11 cm
Sol. Perhydrol. (Merck) 6 pCt.	0 „
Sol. Perhydrol. . . . 3 „	1 „
Sol. Formaldehyd. . . 10 „	1 „
Sol. argent. nitr. . . 0,1 „	11 „
Sol. Collargol. . . . 0,5 „	11 „

Wir ersehen hieraus, dass das H_2O_2 im Stande ist, die Gährung im Stuhl vollkommen aufzuheben, eine Wirkung, die bei den anderen Mitteln

1) Archiv für Verdauungskrankheiten. 1908. Bd. 14. S. 478.

2) Berl. klin. Wochenschr. 1908. No. 33.

3) Dissertation. Halle. 1909.



nicht beobachtet werden konnte. Nur das Formalin zeigte sich bei obigen Versuchen ebenfalls wirksam, jedoch konnten wir, während bei allen weiteren Versuchen die Wirksamkeit des H_2O_2 stets gleich vollkommen war, nur in wenigen eine ähnliche Wirkung des Formalins feststellen.

Des Weiteren musste nun die wichtige Frage entstehen: Wie ist das H_2O_2 in wirksamer Form bis in den Darmcanal zu bringen? Es ist bekannt, dass die Wirkung des H_2O_2 auf dem frei werdenden Sauerstoff beruht und dass dieser Sauerstoff ausserordentlich leicht abgegeben wird, sodass bei Eingabe von H_2O_2-Lösungen bereits im Magen aller Sauerstoff frei wird. Es musste also eine Substanz gefunden werden, die möglichst viel H_2O_2 in sich aufnehmen kann, dasselbe aber nur möglichst langsam wieder abzugeben vermag.

Als eine derartige geeignete Substanz erwies sich reines Agar-Agar, das nach dem Vorschlage von Prof. Ad. Schmidt für diese Zwecke erprobt wurde. Nach einer längeren Reihe von Vorversuchen, die theilweise von uns im Laboratorium der Klinik, theils von der chemischen Fabrik Helfenberg ausgeführt wurden, gelang es schliesslich, bis zu 12 pCt. H_2O_2 von Agar so aufnehmen zu lassen, dass es sich bei geeigneter Aufbewahrung, ohne dass es zersetzt wird, längere Zeit hält. Das auf diese Weise mit H_2O_2 geladene Agar wird unter dem Namen „Oxygar“ von der oben genannten Fabrik in den Handel gebracht.

Bevor wir die Einwirkung dieses Mittels auf den Darminhalt erprobten, mussten wir uns natürlich überzeugen, ob überhaupt H_2O_2-haltiges Agar bis in den Darm hineingelangte. Wir gaben zu diesem Zwecke 1 Esslöffel Agar zusammen mit einem Probefrühstück und konnten nun in 8 von 10 Fällen nach 1 Stunde im ausgeheberten Mageninhalte H_2O_2 nachweisen, d. h. eine nach Zusatz von Säure und wenigen Tropfen einer schwachen wässrigen Lösung von Natr. bichrom. auftretende deutliche Blaufärbung, die nach Ausschwenken mit Aether in diesen übergeht. Hält sich aber das H_2O_2 so lange im Magen, so muss es auch in den Darm übergehen können. In den beiden negativen Fällen handelte es sich um eine Hypermotilität des Magens, so dass wir überhaupt kaum mehr etwas Inhalt nach 1 Stunde aus dem Magen aspiriren konnten; wir können wohl annehmen, dass in diesen Fällen das H_2O_2 bereits in den Darm übergegangen war.

Gleichzeitig vorgenommene quantitative Säurebestimmungen ergaben im Gegensatz zu Petri's Untersuchungen keine Herabsetzung der Säuremengen nach Genuss von Oxygar. Es lässt sich dieser Gegensatz wohl dadurch am besten erklären, dass aus dem Oxygar nur eine sehr langsame Abgabe von H_2O_2 stattfindet und dass die bereits im Magen abgegebene Menge nicht ausreichend ist, um die von Petri bei seinen Versuchen festgestellte Säureverminderung zu bewirken. Auch hieraus können wir schliessen, dass noch wirksames H_2O_2 bis in den Darm gelangt.

Den directen Nachweis konnten wir im Thierversuch erbringen: Einem Hunde mit Ileocöcalfistel verabfolgten wir grössere Mengen des H_2O_2-Agars in Wasser; in dem aus der Fistel entleerten Darminhalt war in einzelnen Flöckchen die H_2O_2-Reaction noch schwach positiv. Ein



anderer Hund wurde 3 Stunden nach Genuss des Oxygars betäubt, der Darm in einzelnen Parthien abgebunden und herausgenommen und das Thier alsdann getödtet. Duodenum und Jejunum erwiesen sich fast leer, die Hauptmenge des Agars war im unteren Theile des Ileums und im Colon. Auch hier konnten wir an dem im Ileum befindlichen Agarflöckchen noch eine, wenn auch schwache H_2O_2-Reaction nachweisen, bei den bereits in den Dickdarm übergegangenen Flöckchen dagegen nicht mehr.

Nach diesen Vorversuchen gingen wir dazu über, die Wirkung des H_2O_2-Agars an Kranken zu erproben, und zwar wählten wir zu diesem Zwecke eine Reihe von Patienten, die an intestinaler Gährungsdyspepsie litten. Die Fälle von Gährungsdyspepsie sind, wie Schmidt[1]) hervorhebt, „deshalb besonders geeignet für derartige Versuche, weil sich nicht blos eine Besserung des Zustandes (an dem Nachlassen der Gährung resp. deren Wiederauftreten nach Aussetzen des Mittels) sondern auch eine event. Verschlechterung (durch Hinzutreten von Durchfall- und Fäulnisserscheinungen) leicht constatiren lässt und weil der Process selbst ziemlich hoch oben im Dünndarm seinen Sitz hat, an einer Stelle, die für die per os gegebenen Substanzen leichter zugänglich ist.“

Wie bei den ersten Versuchen erhielten die Kranken auch während der Dauer dieser Versuche Probekost; nur in einem Falle (13), in dem Magen und Darm normal functionirten, wurde künstlich Gährung durch Darreichung grosser Mengen Kohlenhydrate hervorgerufen. Bei dem als letzten angeführten, in seinen Resultaten von den anderen Fällen abweichenden Fall 14 handelte es sich neben Gährung gleichzeitig um hochgradige Darmfäulniss, die sich als nicht beeinflussbar durch das Mittel erwiesen hat; es war dies ein Fall von schwerer Darmtuberculose.

Nicht unerwähnt wollen wir lassen, dass uns leider zu unseren Versuchen nicht immer gleichmässig gut mit H_2O_2 geladenes Agar zur Verfügung stand, da es erst relativ spät gelungen war, das oben erwähnte haltbare Oxygar zu erhalten. In den meisten Fällen ist in dem verabfolgten Agar wesentlich weniger H_2O_2 enthalten gewesen, wodurch die etwas wechselnden Befunde zum Theil erklärt werden mögen, insbesondere was den Einfluss des Mittels auf die Verminderung der Bakterienmenge anbetrifft. Stets in gleichem Sinne günstig, auch in einer Reihe anderer Versuche an Gährungsstühlen, bei denen wir keine Bakterienwägung vorgenommen haben, ist dagegen die Gährung beeinflusst worden, ausgenommen den bereits oben erwähnten Fall von Gährungskatarrh bei Darmtuberculose.

Eingegeben wurde das Oxygar 3 Mal täglich esslöffelweise in etwas Wasser und wurde in dieser Form auch von sämmtlichen Patienten ohne Widerwillen genommen. Auffallend war in mehreren Fällen die günstige Beeinflussung der subjectiven Beschwerden, die wir in einer Rubrik der Tabellen besonders erwähnen wollen.

1) l. c.



Tabelle V.

Fall 6. Achylia gastrica. Gährungsdyspepsie. Probekost

Datum	Des-inficiens	Feuchter Koth gesammt i. Cubikcentim.	Trockener Koth in 2 ccm	Trockener Koth gesammt	Trockene Bakterien in 2 ccm	Trockene Bakterien gesammt	Verhältniss zwischen trock. Bakt. u. trock. Koth pCt.	Consistenz	Brutschrankprobe	Reaction	Eiweissprobe pM.
22. 2.	nichtgegeben	180	0,176	15,84	0,022	1,98	12,5	weich	vollst.	sauer	E. = 0,7 P. = 0,9
23. 2.	3 × tägl. 1 Essl. Oxygar	300	0,251	37,6	0,029	4,35	11,7	„	„	„	E. = 0,4 P. = 0,7
24. 2.	desgl.	350	0,207	36,23	0,022	3,85	10,6	„	„	„	E. = 0,2 P. = 0,2
25. 2.	desgl.	300	0,254	38,1	0,044	6,6	17,3	„	fast vollst.	„	Spur
26. 2.	desgl.	200	0,262	26,2	0,034	3,4	13,0	„	1/2	schw. sauer	negativ
27. 2.	desgl.	300	0,183	27,45	0,015	2,25	8,2	sehr weich	2/3	schw. sauer	„
28. u. 29. 2.	desgl.	250 (v. 2 Tag.)	0,311	38,87	0,030	3,75	9,6	weich	1/2	schw. sauer	„
1. u. 2. 3.	d. 1. 3 × tgl. 1 Essl. dem 2. nichts.	150 (v. 2 Tag.)	0,473	35,475	0,025	1,875	5,3	„	2/3	schw. sauer	„
3. u. 4. 3.	kein Oxygar	400 (v. 2 Tag.)	0,329	65,8	0,029	5,8	8,8	„	vollst.	sauer	Spur
5. 3.	„ „	250	0,29	36,25	0,029	3,625	10,0	„	„	„	E. = 0,3 P. = 0,4
6. 3.	„ „	130	0,293	19,045	0,027	1,755	9,2	„	„	„	E. = 0,3 P. = 0,4
7. 3.	„ „	150	0,308	23,1	0,033	2,475	10,7	„	„	stark sauer	E. = 0,2 P. = 0,5
8. 3.	„ „	200	—	—	—	—	—	„	„	stark sauer	E. = 0,3 P. = 0,4

Fall 7. Subacidität. Gährungsdyspepsie. Probekost.

Datum	Des-inficiens	Feuchter Koth gesammt i. Cubikcentim.	Trockener Koth in 2 ccm	Trockener Koth gesammt	Trockene Bakterien in 2 ccm	Trockene Bakterien gesammt	Verhältniss zwischen trock. Bakt. u. trock. Koth pCt.	Consistenz	Brutschrankprobe	Reaction	Eiweissprobe pM.
18. 5.	—	130	0,383	24,9	0,068	4,42	17,8	dick-breiig	vollst.	sauer	—
19. 5.	3 × tägl. 1 Essl. Oxygar	100	0,357	17,85	0,056	2,8	15,7	desgl.	„	„	—
20. 5.	desgl.	80	0,241	9,64	0,02	0,8	8,3	weich-breiig	1/2	„	—
21. 5.	desgl.	120	—	—	—	—	—	desgl.	3/4	„	—
22. 5.	desgl.	170	0,29	24,65	0,036	3,06	12,4	dick-breiig	fast vollst.	„	—
23. 5.	desgl.	160	—	—	—	—	—	desgl.	desgl.	„	—
24. 5.	desgl.	240	—	—	—	—	—	„	3/4	„	—
25. 5.	kein Oxygar	120	—	—	—	—	—	„	3/4	„	—
26. 5.	„ „	180	0,31	27,9	0,07	6,3	22,6	„	vollst.	„	—
27. 5.	„ „	—	—	—	—	—	—	„	„	„	—
28. 5.	3 × tägl. 1 Essl. Oxygar	—	—	—	—	—	—	„	„	„	—
29. 5.	desgl.	—	—	—	—	—	—	„	fast vollst.	„	—
30. 5.	desgl.	120	0,407	24,42	0,045	2,7	11,1	„	2/3	neutr.	—
31. 5.	desgl.	—	—	—	—	—	—	„	1/2	alkal.	—
1. 6.	kein Oxygar	—	—	—	—	—	—	„	2/3	schw. alkal.	—
2. 6.	„ „	—	—	—	—	—	—	„	vollst.	neutr.	—
3. 6.	„ „	140	0,314	21,98	0,052	3,64	16,6	„	„	„	—
4. 6.	„ „	—	—	—	—	—	—	„	„	„	—

Fall 8. Neurasthenie. Leichte Hyperaciditär. Gährungsdyspepsie.

Datum	Desinficiens	Feuchter Koth gesammt i. Cubikcentim.	Trockener Koth		Trockene Bakterien		Verhältniss zwischen trock. Bakt. u. trock. Koth	Consistenz	Brutschrankprobe	Reaction	Eiweissprobe	Bemerkungen.
			in 2 ccm	gesammt	in 2 ccm	gesammt	pCt.					
25. 6.	keines	120	—	—	—	—	—	dick-breiig	vollst.	sauer	—	Klagt üb. Blähungen, Aufstossen, Gurren im Leibe.
26. 6.	"	—	—	—	—	—	—	desgl.	"	"	-	—
27. 6.	"	100	0,405	20,25	0,063	3,15	15,6	"	"	"	—	—
28. 6.	3 × tägl. 1 Essl. Oxygar	—	—	—	—	—	—	"	"	amphoter	—	—
29. 6.	desgl.	180	0,388	34,92	0,053	4,77	13,7	"	2/3	desgl.	—	—
30. 6.	"	150	—	—	—	—	—	"	1/2	schw. alkal.	—	Giebt wesentliche Besserung an.
1. 7.	"	160	0,417	33,36	0,036	2,88	8,6	"	1/4	desgl.	—	Besserung anhaltend.
2. 7.	kein Oxygar	—	—	—	—	—	—	"	1/2	"	—	" "
3. 7.	" "	—	—	—	—	—	—	"	3/5	neutr.	—	" "
4. 7.	" "	—	—	—	—	—	—	"	fast vollst.	"	—	Wieder stärkere Beschwerden.
5. 7.	" "	120	0,376	22,56	0,075	4,5	20,0	"	vollst.	"	—	Beschwerden fast wie anfangs.

Fall 9. Leukämie. Starke Darmgährungen. Probekost.

Datum	Desinficiens	Feuchter Koth gesammt i. Cubikcentim.	Trockener Koth in 2 ccm	Trockener Koth gesammt	Trockene Bakterien in 2 ccm	Trockene Bakterien gesammt	Verhältniss pCt.	Consistenz	Brutschrankprobe	Reaction	Eiweissprobe	Bemerkungen.
2. 8.	—	—	—	—	—	—	—	breiförmig schaum.	vollst.	sauer	—	—
3. 8.	—	240	0,318	36,18	0,038	4,56	12,0	desgl.	"	"	—	—
4. 8.	—	—	—	—	—	—	—	"	"	"	—	—
5. 8.	3 × tägl. 1 Essl. Oxygar	—	—	—	—	—	—	"	"	"	—	—
6. 8.	desgl.	—	—	—	—	—	—	"	fast vollst.	neutr.	—	—
7. 8.	"	—	—	—	—	—	—	"	desgl.	"	—	—
8. 8.	"	120	0,356	21,36	0,034	2,04	9,5	dick-breiig	1/3	"	—	—
9. 8.	"	—	—	—	—	—	—	"	1/2	"	—	—
10. 8.	kein Oxygar	—	—	—	—	—	—	"	1/2	"	—	—
11. 8.	" "	—	—	—	—	—	—	"	2/3	"	—	—
12. 8.	" "	—	—	—	—	—	—	"	vollst.	"	—	—

Fall 10. Uncomplicirte Gährungsdyspepsie.

Datum	Desinficiens	Feuchter Koth gesammt i. Cubikcentim.	Trockener Koth		Trockene Bakterien		Verhältniss zwischen trock. Bakt. u. trock. Koth	Consistenz	Brutschrankprobe	Reaction	Eiweissprobe
			in 2 ccm	gesammt	in 2 ccm	gesammt	pCt.				
7. 7.	—	180	0,324	29,16	0,064	5,76	19,7	weich-breiig	vollständig	stark sauer	—
8. 7.	—	—	—	—	—	—	—	desgl.	"	desgl.	—
9. 7.	—	—	—	—	—	—	—	"	"	"	—
10. 7.	—	—	—	—	—	—	—	"	"	"	—

Datum	Desinficiens	Feuchter Koth gesammt i. Cubikcentim.	Trockener Koth		Trockene Bakterien		Verhältniss zwischen trock. Bakt. u. trock. Koth	Consistenz	Brutschrankprobe	Reaction	Eiweissprobe
			in 2 ccm	gesammt	in 2 ccm	gesammt	pCt.				
11. 7.	3 × tägl. 1 Essl. Oxygar	—	—	—	—	—	—	weichbreiig	vollständig	stark sauer	—
12. 7.	desgl.	—	—	—	—	—	—	desgl.	1/2	desgl.	—
13. 7.	„	200	0,309	30,9	0,42	4,2	13,6	„	2/5	schw. sauer	—
14. 7.	„	—	—	—	—	—	—	dickbreiig	1/2	desgl.	—
15. 7.	„	—	—	—	—	—	—	desgl.	1/2	„	—
17. 7.	„	—	—	—	—	—	—	„	1/2	„	—
18. 7.	„	200	0,399	39,9	0,51	5,1	12,8	„	1/2	„	—
20. 7.	„	—	—	—	—	—	—	„	stark	„	—
21. 7.	„	—	—	—	—	—	—	„	2/3	„	—
22. 7.	„	—	—	—	—	—	—	„	vollständig	„	—
24. 7.	„	—	—	—	—	—	—	„	„	„	—
25. 7.	„	—	—	—	—	—	—	„	4/5	„	—
26. 7.	„	160	0,342	27,36	0,042	3,36	12,3	„	4/5	„	—
27. 7.	„	—	—	—	—	—	—	„	4/5	„	—
28. 7.	„	—	—	—	—	—	—	„	2/3	„	—
30. 7.	„	—	—	—	—	—	—	„	1/2	„	—
31. 7.	„	—	—	—	—	—	—	„	1/2	„	—
1. 8.	„	—	—	—	—	—	—	„	2/5	„	—
2. 8.	„	—	—	—	—	—	—	„	2/3	„	—
3. 8.	„	—	—	—	—	—	—	„	3/5	„	—
4. 8.	Kein Oxygar	—	—	—	—	—	—	„	3/5	„	—
5. 8.	„ „	—	—	—	—	—	—	„	1/2	„	—
6. 8.	„ „	—	—	—	—	—	—	„	3/4	„	—
7. 8.	„ „	—	—	—	—	—	—	weichbreiig	4/5	stark sauer	—
8. 8.	„ „	—	—	—	—	—	—	desgl.	fast vollst.	„	—
9. 8.	„ „	—	—	—	—	—	—	„	vollständig	„	—
10. 8.	„ „	—	—	—	—	—	—	„	vollst. schon nach 5 Stund.	„	—
11. 8.	„ „	140	0,320	22,4	0,042	2,94	13,1	„	fast vollst.	sauer	—
12. 8.	„ „	60	0,335	10,0	0,068	2,04	20,3	„	vollständig		—
14. 8.	„ „	—	—	—	—	—	—	„	„		—

Fall 11. Hyperacidität. Neurasthenie. Darmgährungen. Probekost.

Datum	Desinficiens	Feuchter Koth gesammt	Trockener Koth		Trockene Bakterien		Verhältniss von trock. Bakterien und trock. Koth	Consistenz	Brutschrankprobe	Reaction	Eiweissprobe	Bemerkungen
		ccm	in 2 ccm	gesammt	in 2 ccm	gesammt	pCt.					
11. 5.	3 × tägl. 1 Essl. Oxygar	140	0,435	30,45	0,068	4,76	15,6	dickbreiig	vollst.	schw. sauer	—	Klagen über Blähungen, Aufstossen.
12. 5.	desgl.	—	—	—	—	—	—	desgl.	1/2	desgl.	—	Beschwerden wenig.
13. 5.	„	—	—	—	—	—	—	„	1/3	„	—	Befind. wesentl. bess.
14. 5.	kein Oxygar	180	0,47	42,3	0,06	5,4	12,8	„	1/2	neutr.	—	Vers. muss abgebroch. werden, da d. Versuchsquantum Oxygar aufgebraucht ist.

Fall 12. Gährungsdyspepsie. Probekost.

Datum	Desinficiens	Feuchter Koth gesammt ccm	Trockener Koth in 2 ccm	Trockener Koth gesammt	Trockene Bakterien in 2 ccm	Trockene Bakterien gesammt	Verhältniss von trock. Bakterien und trock. Koth pCt.	Consistenz	Brutschrankprobe	Reaction	Eiweissprobe	Bemerkungen
2. 7.	—	—	—	—	—	—	—	weich-breiig	vollst. n.5Min.	sauer	—	Blähung, Aufstossen, Kollern im Leibe.
3. 7.	—	150	0,31	23,25	0,05	3,75	16,1	desgl.	vollst.	"	—	—
4. 7.	3 × tägl. 1 Essl. Oxygar	180	0,362	32,58	0,068	6,12	16,9	"	"	"	—	—
5. 7.	—	—	—	—	—	—	—	"	fast vollst.	"	—	—
6. 7.	—	200	0,408	40,8	0,05	5,0	12,2	"	1/4	schw. sauer	—	Wesentliche Besserung angegeben.

Fall 13. Multiple Sklerose. Magen, Darm normal. Kohlehydratreiche Kost.

Datum	Desinficiens	Feuchter Koth gesammt ccm	Trockener Koth in 2 ccm	Trockener Koth gesammt	Trockene Bakterien in 2 ccm	Trockene Bakterien gesammt	Verhältniss von trock. Bakterien und trock. Koth pCt.	Consistenz	Brutschrankprobe	Reaction	Eiweissprobe pM.	Bemerkungen
6. 4.	—	125	0,466	29,125	0,078	4,875	16,7	dick-breiig	vollst.	sauer	—	—
9. 4.	—	130	0,48	31,2	0,056	3,64	11,7	desgl.	"	"	—	—
12. 4.	3 × tägl. 1 Essl. Oxygar	200	0,415	41,5	0,068	6,8	16,4	"	"	"	—	—
13. 4.	desgl.	250	0,425	53,13	0,068	8,5	16,0	"	fast vollst.	"	—	—
14. 4.	"	160	0,496	39,68	0,074	5,92	14,9	"	3/5	schw. sauer	—	—
15. 4.	"	200	0,418	41,8	0,054	5,4	12,9	—	3/5	desgl.	—	—

Fall 24. Darmtuberculose. Gährungskatarrh. Probekost.

Datum	Desinficiens	Feuchter Koth gesammt ccm	Trockener Koth in 2 ccm	Trockener Koth gesammt	Trockene Bakterien in 2 ccm	Trockene Bakterien gesammt	Verhältniss pCt.	Consistenz	Brutschrankprobe	Reaction	Eiweissprobe pM.	Bemerkungen
16. 2.	—	300	0,329	49,35	0,034	5,1	10,3	dünn-breiig	vollst.	neutr.	deutl. +	—
17. 2.	3 × tägl. 1 Essl. Oxygar	250	0,31	38,75	0,027	3,375	8,7	desgl.	"	"	"	—
18. 2.	desgl.	680	0,25	85,0	0,035	11,9	14,0	s. dünn-breiig	"	"	E. = 3,8 P. = 3,8	—
19. 2.	"	550	0,2	55,0	0,06	16,5	30,0	desgl.	"	schw. alkal.	E. = 3,0 P. = 2,8	Versuch abgebroch.

Gehen wir die Untersuchungsresultate im einzelnen durch, so können wir zunächst feststellen, dass, wie bereits früher erwähnt, in sämmtlichen Fällen, mit Ausnahme des für die Untersuchungen ungeeigneten mit schweren anatomischen Veränderungen des Darmes einhergehenden Falles 14 eine zum Theil nicht unerhebliche Herabsetzung der Gasbildung nach Eingabe des Mittels, und zwar gewöhnlich 2—3 Tage

darauf, eintrat, eine Herabsetzung, die während der Darreichung des Oxygars ziemlich constant blieb und nach Aussetzung dieses Mittels noch 1—2 Tage anhielt, um dann wieder einer erhöhten Gasbildung Platz zu machen, die schliesslich die früheren Grade erreichte. Besonders charakteristisch tritt uns diese Wirkung in Fall 7 entgegen, bei dem wir zweimal hintereinander mit Eingabe und Wiederaussetzen des Mittels wechselten.

Dass durch das Mittel eine Reizung des Darmes in keinem der Fälle stattgefunden hat, geht sowohl daraus hervor, dass die Consistenz der Stühle gleichmässig blieb und nicht weicher wurde, als auch aus der Thatsache, dass niemals nach Eingabe des Mittels die geringste Menge gelösten Eiweisses in den in allen Fällen daraufhin untersuchten Stühlen auftrat. Wir benutzten zu den Eiweissbestimmungen die von Schloessmann[1]) unter Ad. Schmidt's Leitung ausgearbeitete Methode, oftmals zugleich die von dem einen von uns [Tsuchiya[2])] kürzlich veröffentlichte, wesentlich einfachere Methode der Biuretreaction. Interessant ist übrigens, dass wir — abgesehen wieder von Fall 14 — nur in einem einzigen der untersuchten Gährungsstühle gelöstes Eiweiss feststellen konnten, während Schloessmann in 5 von 8 untersuchten Fällen Eiweiss nachgewiesen hat. In dem einen Falle (Fall 6), in dem gelöstes Eiweiss, sogar in ziemlich erheblicher Menge, nachweisbar war, trat nun nach Eingabe von Oxygar eine Abnahme, schliesslich ein vollständiges Schwinden der Eiweissreaction ein, die erst 2 Tage nach Aussetzen des Mittels sich wieder zeigte und allmählich dann stärker wurde. Tsuchiya hat dieses Falles bereits in seiner oben erwähnten Arbeit Erwähnung gethan, jedoch ohne nähere Angabe des antiseptischen Mittels, sodass wir hier noch einmal auf denselben zurückgekommen sind.

Wir glauben das Schwinden des Eiweisses als besten Beweis dafür ansehen zu können, dass das Oxygar nicht nur keinen Reiz auf die Darmschleimhaut ausübt, sondern sogar im Gegentheil den durch abnorme Gährungen und Zersetzungen bedingten Reiz zu beseitigen, also heilend zu wirken im Stande ist, wie dies auch der in vielen Fällen nach Einnahme des Mittels aus dünnbreiiger, schaumiger in eine dickbreiige Consistenz übergehende Stuhl beweist.

In den meisten Fällen können wir auch nach Eingabe des Oxygar ein Zurückgehen des Procentgehaltes der trockenen Fäces an trockenen Bakterien beobachten, während allerdings die absolute, d. h. die während eines Tages entleerte Bakterienmenge nur in den Fällen 6—9 eine deutliche Abnahme aufweist. Besonders characteristisch ist hier wieder Fall 7, in dem wir ein Zurückgehen von 4,42 auf 0,8 am 2. Tage nach der Eingabe des Oxygars feststellen konnten. Die Möglichkeit bezw. die Wahrscheinlichkeit, dass die übrigen Versuchsresultate zum Theil wegen des damals noch nicht zuverlässigen Präparates nicht so deutlich in günstigem Sinne ausgefallen sind, haben wir bereits oben erwähnt.

Wir glauben übrigens, dass speciell in Fällen, bei denen es sich

1) Zeitschr. f. klin. Med. 1906. Bd. 60. H. 3 u. 4.
2) Tsuchiya, Diese Zeitschr. 1908. Bd. 5.



um gebundene oder geformte Stühle handelt, dem Procentgehalte der Fäces an Bakterien für Vergleiche, wie sie für uns in Frage kamen, eine grössere Bedeutung beizumessen ist, als der absoluten in 24 Stunden entleerten Bakterienmenge, da letztere ihrerseits wieder von der in 24 Stunden entleerten Stuhlmenge abhängig ist, diese aber bekanntlich bei gebundenen Stühlen auch normaler Weise erhebliche, zum Theil willkürliche Schwankungen aufweisen kann. Da es sich nun in den meisten unserer mit Oxygar behandelten Fälle um gebundene Stühle handelte, so dürfte das in der überwiegenden Mehrzahl dieser Fälle nach Darreichung des Oxygar constatirte Zurückgehen der relativen (nicht in Procenten ausgedrückten) Bakterienmenge für die Beurtheilung der Wirksamkeit des Mittels von grösserer Bedeutung sein, als die Herabsetzung der absoluten (in 24 Stunden entleerten) Bakterienmenge.

Wie wir uns nun überhaupt die Wirkung des genannten Mittels vorzustellen haben, ob, wie Ad. Schmidt vermuthet, durch eine durch das H_2O_2 hervorgerufene Vermehrung der natürlichen Secretion von Darmsaft (ähnlich der von Bickel festgestellten oben erwähnten Wirkung auf die Magenschleimhaut), durch die die natürliche antiseptische Kraft des Dünndarms gesteigert, oder, wie Feigen es für seine Purgenversuche annimmt, vielleicht die in der Schleimhaut sitzenden Bakterien herausgeschwemmt werden, oder ob die Bakterien direct angegriffen und im Dünndarm abgetödtet werden, entzieht sich vorläufig unserer Beurtheilung.

Fassen wir die Ergebnisse unserer Untersuchungen nochmals kurz zusammen, so können wir folgende Sätze aufstellen:

1. Trotz gegentheiliger Behauptung ist es möglich, durch starke Antiseptica (Calomel) eine Verminderung der Bakterienmenge im Darminhalt zu erzielen, wenn auch die durch diese Mittel hervorgerufene Reizung der Darmschleimhaut eine ungünstige Nebenerscheinung ist, die manchmal die Ueberhand gewinnt.

2. Wir besitzen in dem H_2O_2, in geeigneter Form (Oxygar-Helfenberg) gegeben, ein gutes Darmdesinficiens, das frei von schädlichen Nebenwirkungen auf die Darmschleimhaut ist und vor Allem Darmgährungen auf das Günstigste beeinflusst, unter gleichzeitiger Herabsetzung der Bakterienmenge.

XXXII.

Aus der Königl. medicinischen Universitätsklinik zu Halle a. S.
(Prof. Dr. Ad. Schmidt.)

Kritik der Strasburger'schen Wägungsmethode der Kothbakterien hinsichtlich ihrer absoluten Werthe.

Von

Max Ehrenpfordt, Medicinal-Practicant.

Die beiden vorstehenden Arbeiten, diejenige Sato's „Ueber die Bestimmungen der Bakterienmenge in den Fäces des Menschen", und die Berger's und Tsuchiya's „Untersuchungen über die Bakterienmenge der Fäces unter normalen und pathologischen Verhältnissen und ihre Beeinflussung durch Calomel und Wasserstoffsuperoxyd" legen beide ihren Untersuchungen die Strasburger'sche Methode der Bakterienwägung zu Grunde. Um so auffallender ist es, dass sie zu sehr voneinander abweichenden Mittelwerthen, sowohl für die Gesammtmenge der in den Fäces vorhandenen Bakterien als auch ihrer Procentzahl zur Gesammttrockenmenge der Fäces unter normalen Verhältnissen kommen.

Es sei mir zunächst gestattet, die Strasburger'sche Methode in ihren Einzelheiten mit den Worten des Autors noch einmal zu citiren (1).

„Jede Dejection wird unmittelbar nach der Entleerung auf Eis gestellt, um ein weiteres Bakterienwachsthum zu verhüten und bleibt hier bis zur Verarbeitung. Nun misst man 2 ccm Fäces ab und eruirt ihren Gehalt an Trockensubstanz. Zwei weitere Cubikcentimeter dienen zur Bakterienbestimmung. Sie werden hierzu in eine Reibschale von Porzellan gebracht und mit etwa 30 ccm $^1/_2$ proc. Salzsäure möglichst fein verrieben. Dabei geht ein Theil der in Wasser nicht löslichen Salze in Lösung über. Die Kothaufschwemmung gelangt nun in die Röhrchen einer Centrifuge und wird kräftig (etwa 1 Minute) ausgeschleudert. Die über dem Bodensatz stehende Flüssigkeit, welche fast nur noch Bakterien enthält, saugt man ab und hebt sie zur weiteren Verarbeitung auf. Der Bodensatz wird wieder mit kleinen Mengen der verdünnten Salzsäure versetzt und kräftig ausgeschüttelt, eventuell noch einmal in der Reibschale bearbeitet. Er kommt nun wieder in die Centrifuge. Man saugt dann die Flüssigkeit ab und vereinigt sie mit der früher erhaltenen. Diese Procedur wird so oft wiederholt, bis der Bodensatz nur noch geringe Mengen von Bakterien abgiebt, d. h. bis die Flüssigkeit nach dem



Centrifugiren nur mässig getrübt bleibt. Zweckmässig ist es auch, eine mikroskopische Controle des Bodensatzes vorzunehmen. Im Ganzen pflegt viermaliges Ausschleudern erforderlich zu sein. Man kommt um so eher zum Ziel, je besser man den Bodensatz mit der Flüssigkeit verrieben resp. geschüttelt hatte. Die gesammte bakterienhaltige Flüssigkeit wird nun noch einmal in die vier Schleudergläschen der Centrifuge vertheilt und mit mässiger Kraft (ca. 30 Umdrehungen der Kurbel) ausgeschleudert, um einzelne gröbere Stücke zu entfernen, die bisher noch in der Flüssigkeit geblieben waren. Nunmehr versetzt man dieselbe reichlich mit Alkohol von 96 pCt., bringt sie in ein Becherglas und stellt dieses für 24 Stunden in ein Wasserbad mit constantem Niveau und einer Temperatur von ca. 40 °. Die Flüssigkeit ist nach dieser Zeit so weit eingeengt, dass unter erneutem Alkoholzusatz sich vermittelst der Centrifuge sämtliche Bakterien in den Bodensatz bringen lassen. Letzteren wäscht man (immer mit Hilfe der Centrifuge) mit etwas absolutem Alkohol aus und versetzt ihn, zur Entfettung, in den Centrifugenröhrchen mit Aether. Die Röhrchen werden verschlossen, aufgeschüttelt und 1 Tag schräg hingelegt. Die Bakterien sind nunmehr genügend gereinigt. Man entfernt den Aether, spült mit Alkohol den Bodensatz in ein gewogenes Porzellanschälchen, trocknet und wiegt.

Die Berechnung ist folgende: Ich kenne das Gewicht der Trockensubstanz (a) von 2 ccm frischem Kothe und das Trockengewicht der Bakterien (b) in einer ebenso grossen Portion. Bezeichne ich den Procentgehalt des trockenen Kothes an trockenen Bakterien mit x, so ist $x = \frac{100 \cdot b}{a}$. Um die Gesammtmenge der Bakterien in 24 Stunden zu finden, bestimme ich das Volumen des frischen Tageskothes (c), (Durchschnitt aus 3 Tagen). Das Gewicht der trockenen in einem Tage entlerten Bakterien ist dann $\frac{b}{2} \cdot c$."

Vermittelst dieser Strasburger'schen Methode sind nun ziemlich stark von einander abweichende Resultate von den einzelnen Autoren erhalten worden. Und zwar sind die Zahlen für den Procentgehalt der Kothtrockensubstanz an Bakterien unter normalen Verhältnissen nach:

Strasburger (2)	24,3	pCt.
Schittenhelm und Tollens (3)	42	"
Lissauer (4)	8,67	"
Tobaya (5)	11,22	"
Sato (6)	24,39	"
Berger und Tsuchiya (7)	12,6	"

Wie erklären sich nun die starken Abweichungen der Mittelwerthe von einander?

Ausser Beachtung muss die von Schittenhelm und Tollens angeführte Zahl bleiben, da sie, worauf schon Berger und Tsuchiya hinwiesen, nur einen einzigen Fall betrifft und die gesammelte Bakterienaufschwemmung nicht zum zweiten Male ausgeschleudert wurde. Strasburger (2) weist darauf hin, dass durch diese zweite Ausschleuderung



stets noch einzelne gröbere Stücke entfernt werden, die in der ersten Aufschwemmung verblieben sind. Schittenhelm und Tollens' die Werthe der übrigen weit übersteigenden Zahlen sind wohl sicher durch diesen Factor bedingt.

Lassen wir ferner die Zahlen Lissauer's, der zwar angiebt, nicht wesentlich von der Strasburger'schen Anweisung abgewichen zu sein, dessen Methodik aber nur sehr ungenau mitgetheilt und deshalb uncontrolirbar ist, zunächst bei Seite, so bleiben 2 Gruppen von Resultaten, diejenige mit durchschnittlich 24 pCt. Bakteriengehalt der Trockenfäces (Strasburger, Sato) und diejenige mit 11—12 pCt. (Tobaya, Berger und Tsuchiya).

Man könnte nun zunächst meinen, dass eine verschiedenartige Kost bei den verschiedenen Untersuchungen angewendet wurde, und dass diese einen Einfluss auf das Wachsthum der Bakterienflora im Darm haben könnte. Beim Vergleich der oben angeführten Resultate stellt sich aber heraus, dass in jeder dieser Gruppen je ein Autor mit europäischer und einer mit japanischer Kost gearbeitet hat.

Tobaya (11,22 pCt.) gab eine aus Reis, Fleisch oder Fisch bestehende Kost wie sie im Universitätskrankenhause zu Fukuoka gegeben wird.

Die Kost Sato's (24,39 pCt.) war etwas freier, bestand aus Reis, Misosuppe (ein in Japan volksthümliches Nahrungsmittel), Eiern, Fleisch, Fisch und Geflügel, unterschied sich also auch ganz erheblich von europäischer Kost.

Strasburger gab theils die Schmidt'sche Probediät, theils die 3. Form der klinischen Küche, die nur sehr wenig von der Probediät abweicht.

Den Untersuchungen Berger's und Tsuchiya's lag durchweg die Schmidt'sche Probediät zu Grunde.

Aus diesen Beispielen geht mit Sicherheit hervor, dass die Kost keinen ausschlaggebenden Factor für den Bakteriengehalt der Fäces bilden kann.

Der Fehler könnte weiterhin in der Methodik liegen und da zeigt sich in der That, dass die einzelnen Autoren in der Ausführung der Methode stark von einander resp. von der ursprünglichen Strasburger-schen Vorschrift abgewichen sind. Ich verweise betreffs dieses Punktes namentlich auf die vorstehende Arbeit Berger's und Tsuchiya's, die ihre Methodik ausführlich geschildert haben. Sie unterscheidet sich von der eingangs recapitulirten Strasburger'schen Anordnung der Methode in folgenden Punkten:

1. Statt wie Strasburger anfangs mit einer Umdrehungszahl von 2000 pro min. nur 1—2 Minuten zu centrifugiren, wandten sie eine Ausschleuderungszeit von 5 Minuten und mehr an bei einer Umdrehungszahl von 1500 pro Min.

Strasburger entwickelt also eine Centrifugalkraft von 2—4000 Umdrehungen, Berger und Tsuchiya aber von mindestens 7500, also das Doppelte der von Strasburger verlangten Kraft. Die Umdrehungszahlen für die Centrifuge Berger's und Tsuchiya's wurden noch nach-



träglich ermittelt, da die hier vorliegenden Untersuchungen mit derselben elektrischen Centrifuge ausgeführt wurden, die auch sie verwandten.

2. Strasburger giebt ferner an, dass die Ausschleuderung der gesammten salzsauren Bakterienaufschwemmung mit mässiger Geschwindigkeit (30 Umdrehungen der Kurbel) vor sich zu gehen habe. Berger und Tsuchiya wenden für diese Ausschleuderung eine Umdrehungszahl von 2000 an und zwar mehrere Minuten, um möglichst alle gröberen Bestandtheile in den Bodensatz zu bringen.

Wir wissen nun nicht genau, wie gross die thatsächliche Umdrehungszahl bei den 30 Kurbelumdrehungen Strasburger's war, können aber mit Sicherheit annehmen, dass sie von der Umdrehungszahl Berger's und Tsuchiya's bei Weitem übertroffen wurde. Um die hierbei mit zu Boden gerissenen Bakterien wieder für die Wägung zu gewinnen, schwemmen Berger und Tsuchiya den durch ihre hochtourige Ausschleuderung gewonnenen Bodensatz wiederum mit der verdünnten Salzsäurelösung auf und centrifugiren ihn wie die ursprüngliche Kothaufschwemmung.

Sie wenden also in Summa eine grössere Kraft an als Strasburger.

Wie wir einer persönlichen Mittheilung Dr. Tsuchiya's entnehmen, hat Tobaya, dem die guten Einrichtungen eines Universitätsinstitutes zur Verfügung standen, ebenfalls eine elektrische Centrifuge benutzt, während Sato nur im Besitz einer Handcentrifuge war, und sich ganz genau an die Strasburger'schen Vorschriften hielt. Wir können also verstehen, dass Tobaya annähernd gleiche Resultate hat wie Berger und Tsuchiya.

Kann nun die Anwendung von verschieden starker Centrifugalkraft wesentliche Differenzen des Resultates bedingen?

Zur Beantwortung dieser Frage müssen wir auf die physikalischen Grundlagen der Methode zurückgreifen. Die Methode gründet sich darauf, dass Körper von geringem Gewicht in irgend einem umgebenden Medium langsamer fallen als schwerere Körper. In dem vorliegenden Falle stellt die fein verriebene, mit viel Wasser versetzte Kothaufschwemmung ein Gemisch von leichtesten (Bakterien) und weniger leichten (die übrigen Kothpartikel) Körpern dar. Die grössere Leichtigkeit der Bakterien beruht im wesentlichen auf ihrer Kleinheit. Ihr specifisches Gewicht kann aber sehr wohl grösser sein, als das anderer Kothpartikel, z. B. Fettreste, so dass diese, auch wenn sie etwas grösser sind als die Bakterien, unter Umständen noch dasselbe absolute Gewicht haben können wie die Bakterien. Beide Bestandtheile fallen dann gleich schnell, da die Schnelligkeit des Falles ohne weiteres proportional dem absoluten Gewicht des fallenden Körpers ist. Wäre das absolute Gewicht der verschiedenen Kothpartikel wirklich der einzige ausschlaggebende Factor, so würden beim Centrifugiren dieses Gemisches die schwereren Partikel am schnellsten fallen und zuerst den Boden des Centrifugengläschens erreichen. Zu oberst in dem sich bildenden Bodensatz würden die leichtesten, am langsamsten fallenden Theile, in unserem Falle also die Bakterien, liegen und diejenigen Elemente, die vermöge ihres geringeren specifischen Gewichtes auch bei grösserem Volumen ebenso schwer sind wie die



Bakterien. Könnte man nun das Centrifugiren in dem Moment unterbrechen, wo sämmtliche schweren Elemente sich schon zu Boden gesenkt haben, die Bakterien sich aber vermöge ihres langsamen Falles noch in Suspension befinden, so würde man sie zusammen mit den durch die spätere Aetherbehandlung wieder verschwindenden kleinen Fettresten mit der Flüssigkeit absaugen, also scharf von den übrigen Partikeln trennen können.

Neben dem absoluten Gewicht des fallenden Körpers kommt aber noch ein weiteres Moment für die Fallgeschwindigkeit in Betracht, nämlich die Gestaltung seiner Oberfläche (8). Ein Körper mit grosser Oberfläche findet naturgemäss in dem umgebenden Medium mehr Widerstand als ein solcher mit kleiner Oberfläche aber von demselben Gewicht. Eine Papierkugel und ein Blatt Papier von gleichem Gewicht fallen z. B. ungleich schnell und zwar das Blatt langsamer als die Kugel. Es werden also mit den Bakterien noch andere absolut schwerere Bestandtheile beim Centrifugiren gleiche Fallgeschwindigkeiten haben.

Saugt man also die über dem Bodensatz stehende Flüssigkeit ab, so wird man in ihr mit den Bakterien stets auch noch andere Theilchen von grösserem absoluten Gewicht, aber grösserer oder unregelmässigerer Oberfläche gewinnen. Diese Körper lassen sich auch durch fortgesetztes Centrifugiren niemals ganz rein von den Bakterien sondern. Reisst man sie durch sehr langdauerndes Centrifugiren mit grosser Umdrehungszahl gewaltsam zu Boden, so wird man auch eine Anzahl schwerer Bakterien mit zu Boden reissen, denn auch nicht alle Bakterien haben dasselbe Gewicht. Eine absolute Trennung von Bakterien und anderen Fäcesbestandtheilen lediglich durch Centrifugalkraft wird also nicht möglich sein.

Je nach der Stärke der Centrifugalkraft wird man viel Kothpartikelbodensatz, dann aber mit viel Bakterien verunreinigt, bekommen, oder wenig Bodensatz, dann aber noch viel Kothpartikelreste mit den Bakterien in Suspension behalten.

Der Fehler, dass beim Ausschleudern zu viel Bakterien im Bodensatz verbleiben, wird nun allerdings von Strasburger durch wiederholtes Aufschwemmen und die wiederholte Verdünnung zu corrigiren versucht. Durch die jedesmalige Verdünnung müsste dann der Gehalt des Bodensatzes an Bakterien in geometrischer Progression abnehmen.

Es ist dies im Ganzen auch richtig, aber trotzdem haben meine Beobachtungen ergeben, dass bei langdauernder Ausschleuderung auch bei der letzten Verdünnung unter der klaren Flüssigkeit im Bodensatz noch viele Bakterien vorhanden sind. Es liegt das wohl daran, dass, während die abzusaugende Flüssigkeit Anfangs einen beinah syrupösen Charakter hat, sie bei den weiteren Verdünnungen und Ausschleuderungen immer dünnflüssiger wird, so dass dadurch der Fall auch der kleineren Elemente weniger behindert wird.

Will man also möglichst alle Bakterien in Suspension behalten, um sie absaugen und späterhin wiegen zu können, so muss man wie Strasburger kurze Zeit centrifugiren.

Will man dagegen möglichst nur Bakterien gewinnen, so muss man, wie Berger und Tsuchiya lange Zeit ausschleudern, wobei allerdings



ein grosser Procentsatz der Bakterien mit in den Bodensatz gelangt, also für die Wägung verloren geht.

Eine weitere Möglichkeit, die die auseinander gehenden Resultate bei den verschiedenen Untersuchern erklären könnte, ist die, dass theilweise ungenügende Mengen der verdünnten Salzsäure zur Aufschwemmung der Bakterien verwendet würden. Sato besonders legt Werth darauf und Berger und Tsuchiya schliessen sich ihm an, dass mindestens 200 ccm der 0,5 proc. Salzsäure verwendet würden, da sonst ein Zusammenkleben der Bakterien zu Häufchen und damit ein zu schnelles Zubodensinken derselben nicht zu vermeiden sei.

Auf Veranlassung des Herrn Professor Schmidt habe ich nun durch eine Reihe von Versuchen festzustellen versucht, welchen Einfluss die Anwendung einer verschieden grossen Centrifugalkraft (i. e. Zeitdauer des Centrifugirens und Umdrehungsgeschwindigkeit) auf die Höhe der gewonnen Werthe des Bakterienprocentsatzes normaler Stühle hat.

Die zweite mögliche Fehlerquelle, die verschiedene Menge der Aufschwemmungsflüssigkeit, ausführlich zu prüfen, erschien weniger wichtig, da man durch sie doch wohl nur kleinere Differenzen erklären könnte. Nur soviel will ich sagen, dass nach meinen Versuchen, entsprechend der Sato'schen Forderung mindestens 200 ccm der HCl-Lösung nöthig sind, um eine vollkommen klare Flüssigkeit über dem Bodensatz zu erzielen.

Die Anordnung der Versuche war derart, dass bei sonst völlig gleichem Verfahren eine Bakterienbestimmung bei einer jedesmaligen Ausschleuderungszeit von 2 Minuten bei einer Umdrehungszahl von 1500 pro Minute, d. i. eine Gesammtumdrehungszahl von 3000, eine andere bei einer Ausschleuderungszeit von 10 Minuten und einer Umdrehungszahl von 1500 pro Minute, d. i. einer Gesammtumdrehungszahl von 15 000, genau nach der Uhr in denselben Fäces ausgeführt wurden.

Es erschien dabei vortheilhaft die Modification 2 Berger's und Tsuchiya's anzuwenden, nämlich die gesammte salzsaure Bakterienaufschwemmung zunächst mit grosser Geschwindigkeit (2000 pro Minute) auszuschleudern und den resultirenden Bodensatz dann nach den oben auseinander gesetzten Gesichtspunkten wiederholt durch neues Aufschwemmen zu reinigen.

Als Diät wurde in allen Fällen die Schmidt'sche Probediät zu Grunde gelegt.

Die genaue Ausführung war demnach folgende: Die gesammte Tagesmenge der möglichst kurz nach der Entleerung verarbeiteten Fäces wurde durch Wasserzusatz zu breiiger Consistenz gebracht und möglichst gleichmässig verrieben. Im Messcylinder wurde dann die Menge der so zubereiteten Fäcesaufschwemmung bestimmt. Von dieser ganz fein verriebenen Mischung wurden 3 Mal je 3 ccm abgemessen. Da nur Stühle von Patienten mit normaler Verdauung zur Untersuchung verwendet wurden, konnte stets bei einer Quantität von 3 ccm geblieben werden. Gleich zu Anfang wurde der Stuhl makroskopisch sowie mikroskopisch auf pathologische Bestandtheile und Erscheinungen geprüft, die aber in keinem der untersuchten Stühle zu finden waren. Ebenso wurden stets

abnorme Gährungs- oder Fäulnisserscheinungen, wie pathologische Eiweissbeimengungen vermisst.

Die erste Portion von 3 ccm (A) diente zur Feststellung des Trockengewichts. Nach Zusatz von Alkohol wurde auf dem Wasserbad eingedampft, im Exsiccator getrocknet und gewogen.

Die zweite Portion (B) wurde in einer kleinen Porcellanschale unter Zusatz von 30 ccm einer 0,5 proc. Salzsäurelösung aufs feinste verrieben, in die Röhrchen der Centrifuge vertheilt und sodann mit einer Umdrehungszahl von ca. 1500 pro Minute genau 2 Minuten lang ausgeschleudert. Der Bodensatz war jetzt schon ziemlich scharf von der aufstehenden Flüssigkeit abgesetzt, die einen syrupösen, schleimartigen Charakter hatte. Diese Flüssigkeit wurde mit der Strasburger'schen Saugpipette abgehoben, der Bodensatz wieder mit 30 ccm der 0,5 proc. Salzsäurelösung versetzt, umgerührt und sehr ausgiebig durchgeschüttelt. Darauf wiederum Ausschleudern mit einer Umdrehungszahl von 1500 2 Minuten lang. Dann abermaliges Absaugen. Der Bodensatz wird in derselben Weise weiter behandelt. Es pflegte eine 5—6 malige Ausschleuderung nöthig zu sein, um eine ganz klare Flüssigkeit über dem Bodensatz zu erzielen. Der schliesslich restirende Bodensatz (in den folgenden Auseinandersetzungen mit I bezeichnet) wurde zur mikroskopischen Untersuchung aufgehoben.

Die gesammte so gewonnene, abgesaugte Bakterienaufschwemmung (1) wurde darauf mit einer Umdrehungszahl von 2000 pro Minute 5 Minuten lang in einzelnen Portionen centrifugirt. Dabei ergab sich stets ein sehr reichlicher Bodensatz (II). Die abgesaugte Flüssigkeit (2) wurde aufgehoben.

Der gesammte Bodensatz II wurde dann wieder wie die ursprüngliche Fäcesmenge verarbeitet, indem er mit Salzsäure versetzt und mit einer Umdrehungszahl von 1500 pro Minute 2 Minuten lang ausgeschleudert wurde. Die jetzt abgesaugte Flüssigkeit (3) wurde mit der erstgewonnenen (2) vereinigt. Um auch hier eine klare Flüssigkeit über dem Bodensatz zu erzielen, waren 3—4 Ausschleuderungen nöthig.

Der jetzt restirende Bodensatz (III) wurde zur mikroskopischen Untersuchung aufgehoben.

Die gesammte Flüssigkeit (2 + 3) wurde nun mit 96 proc. Alkohol zu gleichen Theilen versetzt und auf dem Wasserbade eingeengt. Nach nochmaligem Zusatz von 96 proc. Alkohol wurde die Flüssigkeit dann wiederum mit grosser Geschwindigkeit (mindestens 2000) etwa 5 Minuten lang centrifugirt und der Alkohol abgesaugt. Dabei hat man sehr genau darauf zu achten, dass der abgesaugte Alkohol vollkommen klar ist. Man bekommt bei auch nur geringer Trübung unbedingt zu niedrige Werthe.

Der resultirende definitive Bodensatz (IV), der aus den Bakterien besteht, wurde nochmals mit Alkohol ausgewaschen, darauf in den Centrifugengläschen genau nach Strasburger's Angaben entfettet, mit Alkohol aufgenommen, getrocknet und gewogen.

Die dritte 3 ccm Portion (C) wurde ganz analog dem hier geschilderten Untersuchungsgang behandelt, nur betrug hier die Umdrehungszeit stets genau 10 statt 2 Minuten. Es konnte dabei die Beobachtung



gemacht werden, dass die Anzahl der Ausschleuderungen grösser als bei B sein musste, um über den Bodensätzen I und III eine klare Flüssigkeit nach dem Centrifugiren zu erhalten.

Die Bodensätze I und III wurden in B wie in C jedesmal mikroskopisch untersucht. Der Bodensatz wird dazu kräftig durchgerührt, eventuell nach etwas Zusatz von Wasser. Man darf das Umrühren nicht versäumen, da die Bakterien ja oben sitzen und ein Entnehmen aus verschiedenen Schichten correspondirender Bodensätze keine vergleichbaren Resultate ergiebt. Ein Tropfen der Flüssigkeit wurde im nativen Präparat mit starkem Trockensystem eventuell auch mit Immersion betrachtet. Von einer Färbung wurde Abstand genommen, da die Bakterien auch so schon sehr deutlich sichtbar sind, zumal wenn man durch Aufdrücken auf das Deckglas einen Flüssigkeitsstrom erzeugt.

Es ergab sich nun dabei, dass der Bodensatz I beim 2 Minutencentrifugiren (B) fast nur aus sehr groben Kothpartikeln bestand. Es waren freilich auch hier fast stets noch Bakterien vorhanden, aber stets in sehr geringer Anzahl.

Im Bodensatz B III war stets ein ziemlich beträchtlicher Gehalt an Bakterien zu constatiren.

Bei der 10 Minuten-Ausschleuderung (C) waren schon im Bodensatz I grosse Mengen von Bakterien vorhanden, im Bodensatz III noch grössere. Ein Vergleich der Bodensätze B und C, der stets gemacht wurde, liess bei B I und III stets weniger Bakterien erkennen als bei C I und III.

In gleicher Weise wurden die Alkoholbodensätze (IV) nach ihrer Behandlung mit Aether mikroskopisch untersucht. Es fanden sich dabei: Im Bodensatz C IV nur ganz minimale Verunreinigungen der Bakterien durch Kothpartikelreste, im Bodensatz B IV ziemlich starke Verunreinigungen der Bakterien durch Kothpartikelreste. Es handelte sich hier fast durchgehends um kleine Kothpartikel etwa von der Grösse einer weissen Blutzelle.

Die Wägung der trockenen Bakterienmasse gab dementsprechende Resultate:

Für die 2 Minuten-Ausschleuderung B im Mittel: 25,31 pCt.

Für die 10 Minuten-Ausschleuderung C im Mittel: 14,75 pCt.

Analog verhielten sich die Werthe der Tagesmenge der ausgeschiedenen Bakterien.

Nur ein Fall (No. IV der Tabelle) ergab für beide Methoden gleiche Werthe. Eine sichere Ursache konnte hierfür nicht aufgefunden werden. Es ist möglich, dass in diesem Falle der vom Bakterienbodensatz B IV abgesaugte Alkohol nicht ganz klar war, eine Fehlerquelle, die bei zwei hier nicht aufgeführten Versuchen, die ähnliche Resultate ergaben, in der That beobachtet wurde.

Wie durch die mikroskopische Untersuchung festgestellt wurde, sind also in der Versuchsreihe C mit 10 Minuten Ausschleuderung sicher nur Bakterien gewogen worden. Wenigstens ist die Menge der Verunreinigungen im Bodensatz C IV so gering gegenüber der Masse der in den Bodensätzen C I und III zurückgebliebenen Bakterien, dass diese Verunreinigung



No.	Bei einer Auschleuderung von 2 Min. B.					Bei einer Ausschleuderung von 10 Min. C.				
	Gehalt des Bodensatzes I an Bakterien	Gehalt des Bodensatzes III an Bakterien	Gehalt des Bodensatzes IV an Kothpart.	Gesammttagesmenge d. Bakterien in Gramm	Procentgehalt des Trockenkothes an Bakterien	Gehalt des Bodensatzes I an Bakterien	Gehalt des Bodensatzes III an Bakterien	Gehalt des Bodensatzes IV an Kothpart.	Gesammttagesmenge d. Bakterien in Gramm	Procentgehalt des Trockenkothes an Bakterien
I.	++	+++	+++	7,76	29,69	+++	+++	++	5,23	20,03
II.	0	0	++	10,23	24,12	+++	+++	++	6,91	16,30
III.	+	+++	+++	5,53	22,84	+++	++++	+	4,05	16,69
IV.	++	+++	+++	2,89	23,2	+++	++++	+	2,93	23,6
V.	+++	++	+++	7,80	22,07	+++	++++	++	5,80	16,44
VI.	++	++	+++	2,17	15,55	+++	++	++	1,54	11,05
VII.	+	+++	+++	6,06	23,15	++	++++	+	3,18	12,14
VIII.	+++	++	++	7,53	28,93	+++	++++	0	4,22	16,21
IX.	+	++	+	5,55	32,73	+++	++++	0	1,05	6,21
X.	+++	+++	++	5,90	33,14	++++	++++	0	2,99	16,57
XI.	+++	++	++	3,61	29,42	+++	++++	+	1,35	11,04
XII.	++	+++	+++	6,33	18,84	+++	++++	+	3,62	10,79
Mittel	—	—	—	5,95	25,31	—	—	—	3,57	14,75

0 keine, + fast keine, ++ wenig, +++ ziemlich viel, ++++ sehr viel.

vollständig vernachlässigt werden kann. Aber die Menge der in den Bodensätzen C I und III vorhandenen Bakterien ist eine derartig grosse, dass die gewonnene Zahl sicher zu klein ist.

Bei der Ausschleuderung B von 2 Minuten haben wir andererseits ein solches Ueberwiegen der groben Partikel im Alkoholbodensatz IV gegenüber den nicht gewogenen Bakterien des Salzsäurebodensatzes (I und III), dass man mit Bestimmtheit sagen kann, die resultirende Zahl für die Bakterienmenge ist zu gross.

Der richtige absolute Werth wird zwischen den mit vorstehenden beiden Methoden gewonnenen Zahlen die Mitte inne halten. Die eine Methode B nähert sich in ihrer Anordnung den Strasburger'schen Vorschriften und ergiebt, trotzdem mit elektrischer Centrifuge gearbeitet wurde, nahezu die gleichen Werthe, wie sie Strasburger selbst mittelst der Handcentrifuge gewonnen hat, während die andere Methode sich an Anordnung und in Bezug auf die Ergebnisse den Resultaten Berger's und Tsuchiya's nähert.

Aus den oben auseinander gesetzten physikalischen Gesichtspunkten heraus wird es aber mit Hülfe der Centrifuge nie gelingen können, eine reine Scheidung von Bakterien und sonstigen Kothbestandtheilen zu erlangen. Wir werden uns daher stets mit Annäherungswerthen begnügen müssen.

Das beeinträchtigt aber die Methode als solche in keiner Weise, die Vortheile gegenüber den anderen Methoden der Bakterienbestimmung in den Fäces sind zu eclatant, wie Sato in der vorstehenden Arbeit des näheren auseinandergesetzt hat. Bei stets gleicher Ausführung wird die Methode zumal in den Händen desselben Untersuchers sehr wohl vergleichbare Resultate ergeben. Lissauer (4) hat bei wiederholten Be-



stimmungen desselben Kothes sehr gut mit einander übereinstimmende Resultate erzielt.

Allerdings haben sämmtliche bisherigen Untersuchungen auch beim gleichen Autor sehr starke Schwankungen hinsichtlich der Normalwerthe gezeigt, sowohl bei verschiedenen Individuen als auch bei demselben Individuum an verschiedenen Tagen. Es könnte das darauf beruhen, dass die störenden Kothpartikel bald mehr bald minder zahlreich an verschiedenen Tagen vorhanden sind. Wenn auch diese Möglichkeit nicht völlig auszuschliessen ist, so ist sie doch nicht wahrscheinlich, da im Grossen und Ganzen unter gleichen physiologischen Verhältnissen (Probekost, normaler Stuhlgang etc.) dieselben Gesammtresultate erzielt werden. Auch die durch pathologische Veränderungen bewirkten Abweichungen von den Normalwerthen (Gährung, Verstopfung etc.) liegen stets nach derselben Richtung.

Es könnten auch noch durch einen anderen Stoff als durch die kleineren Kothpartikel Täuschungen hervorgerufen werden. Ich meine das auch unter normalen Verhältnissen vorhandene lösliche Nucleoproteid, das durch den Alkoholzusatz und das folgende Einengen der Flüssigkeit ausgefällt und mit gewogen wird. Wenn dieser Körper auch schon normaler Weise in wechselnder Menge in den Fäces vorhanden ist, so wird er doch hier wohl kaum die Resultate in so grober Weise trüben können, wie vielleicht in pathologischen Fällen, wo er unter Umständen stark vermehrt ist und neben ihm noch gelöstes Eiweiss vorkommen kann.

Jedenfalls könnte man versuchen, die löslichen Eiweisssubstanzen auf irgend eine Weise zu entfernen. Strasburger (2) hat schon derartige Versuche angestellt, indem er Pepsinsalzsäurelösung für die Aufschwemmung benutzte, um so eine Verdauung des Eiweisses herbeizuführen. Er giebt jedoch selbst schon an, dass es dabei schwierig sei zu entscheiden, ob nicht auch Bakterienleibessubstanz mit verdaut würde. Dass dies in der That der Fall ist, beweisen die Arbeiten von Gottstein (10).

Ich versuchte dem Ziele auf anderem Wege näher zu kommen. Ich filtrirte die durch Centrifugiren gewonnene salzsaure Bakterienaufschwemmung (2 + 3) durch ein Kieselguhrfilter in der Absicht, die Bakterien im Filter zurückzuhalten, während das lösliche Eiweiss mit der Flüssigkeit das Filter passirt. Durch Bestimmung des nunmehrigen Gewichts des schon vorher gewogenen Filters wollte ich dann das Bakteriengewicht ermitteln. Das Kieselguhrfilter ist aber nicht vollkommen bakteriendicht. Er konnte stets eine ziemliche Menge von Bakterien im Filtrat nachgewiesen werden. Andererseits wird immer noch ein Theil des löslichen Eiweisses im Filter zurückgehalten (9), so dass auch dieser Weg ungangbar ist.

Eine Trennung der löslichen Eiweisskörper von den Bakterien ist also bisher nicht möglich. Da aber durch die wiederholten Aufschwemmungen der Bodensatz mit stets neuen Flüssigkeitsmengen eine ausserordentlich starke Verdünnung derselben vor ihrem Ausfall durch Alkohol stattfindet, kommen sie als Fehlerquelle practisch kaum in Betracht.



Für fernere Untersuchungen von Fäces mit Hülfe der Strasburger'schen Methode wird es daher empfehlenswerth sein, sehr genau auf die Umdrehungszahl und die Ausschleuderungszeit zu achten.

Um vergleichbare Resultate zu erlangen, müsste jeder Untersucher zunächst, wie bisher auch stets gethan wurde, einige Normalstühle verarbeiten, und seine übrigen Werthe dann in Beziehung zu den gefundenen Normalwerthen setzen.

Es ist ziemlich belanglos, wie lange in den einzelnen Phasen centrifugirt wird, d. h. ob 1, 2 oder auch 10 Minuten, nur muss die Zeitdauer der einzelnen Phasen bei den einzelnen Bestimmungen stets gleich lang sein. Doch würde ich auf Grund meiner Versuche rathen, um möglichst den wahren Verhältnissen entsprechende absolute Zahlen zu erhalten, den Mittelweg zwischen den beiden Extremen zu wählen, d. h. stets genau 5 Minuten lang auszuschleudern. Demnach würde ich folgende Anordnung empfehlen:

Nach Bestimmung der Gesammtmasse der Fäces und gründlichem Durchrühren misst man zweimal die gleiche Menge, 2—5 ccm oder bei dünnflüssigen Stühlen auch mehr, ab. Die eine Portion dient zur Bestimmung der Trockensubstanz, die andere wird mit 30 ccm 0,5 proc. Salzsäurelösung aufs feinste verrieben. Diese Aufschwemmung wird mit einer Geschwindigkeit von 1500 Umdrehungen pro Minute genau 5 Minuten lang centrifugirt. Die über dem Bodensatz stehende Flüssigkeit wird danach abgesaugt. Der Bodensatz wird mit 30 ccm der HCl-Lösung aufgeschwemmt, verrührt und kräftig durchgeschüttelt. Er kommt wieder in die Centrifuge. Man saugt dann nach 5 Minuten Centrifugiren bei 1500 Umdrehungszahl die Flüssigkeit wieder ab und vereinigt sie mit der früher erhaltenen. Diese Procedur wird so oft wiederholt, bis nach dem Centrifugiren eine klare Flüssigkeit über dem Bodensatz steht.

Die gesammte so gewonnene salzsaure Flüssigkeit wird in einzelnen Portionen ausgeschleudert mit einer Umdrehungszahl von mindestens 2000 pro Minute 5 Minuten lang. Die abgesaugte Flüssigkeit wird aufgehoben.

Der dabei resultirende gesammte Bodensatz wird wieder mit etwa 30 ccm der verdünnten Salzsäure aufgenommen und mit einer Umdrehungszahl von 1500 pro Minute 5 Minuten lang ausgeschleudert. Die Flüssigkeit wird abgesaugt und mit der früheren vereinigt. Die Aufschwemmung und Ausschleuderung dieses Bodensatzes geschieht so oft, bis auch hier nach dem Centrifugiren eine vollständig klare Flüssigkeit vorhanden ist. Dann wird die gesammte Bakterienaufschwemmung mit Alkohol zu gleichen Theilen versetzt und im Wasserbad mit constantem Niveau bei einer Temperatur von 40° eingeengt. Nach 24 Stunden wird nach nochmaligem Alkoholzusatz die eingeengte Flüssigkeit mit grosser Geschwindigkeit etwa 5 Minuten centrifugirt, der vollkommen klare Alkohol abgesaugt, der Bodensatz mit absolutem Alkohol gereinigt. Zur Entfettung bleibt der mit Aether geschüttelte Bodensatz noch 24 Stunden in den Centrifugengläschen. Der Aether wird darauf entfernt, der Bodensatz mit Alkohol in ein gewogenes Porcellanschälchen gespült, über dem Wasserbade und darauf im Exsiccator getrocknet, darauf gewogen.



Literatur.

1) Schmidt und Strasburger, Die Fäces des Menschen etc. II. Aufl. 1905.
2) Strasburger, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 46. H. 5 und 6.
3) Schittenhelm und Tollens, Centralbl. f. inn. Med. 1904. No. 30.
4) Lissauer, Archiv f. Hygiene. Bd. 58. 1906.
5) Tobaya, Iji Shimbun (Med. Ztg.) 1908. No. 758. S. 731.
6) Sato, Siehe vorstehende Arbeit.
7) Berger und Tsuchiya, Siehe vorstehende Arbeit.
8) Warburg, Experimentalphysik. 8. Aufl. 1905.
9) Schlössmann, Zeitschr. f. klin. Med. 1906. Bd. 60. H. 3 u. 4.
10) Gottstein, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1908. H. 3 und 4.

XXXIII.

Aus der II. med. Klinik der Charité zu Berlin.

Das Elektrocardiogramm bei Herzfehlern.

Von

Dr. med. **Sergius Steriopulo,** pract. Arzt aus Moskau.

(Hierzu Tafel X und XI und 1 Abbildung im Text.)

Durch Kraus und Nicolai (1907) wurde zuerst auf die klinische Bedeutung des Elektrocardiogramms hingewiesen: Sie zeigten, dass man gewisse Herzmuskelerkrankungen sowie arteriosklerotische Veränderungen am Herzen erkennen könne. Besondere Angaben über das Elektrocardiogramm bei Klappenfehlern machten sie nicht. Im folgenden Jahre erschien dann in Pflüger's Archiv für Physiologie (Bd. 122) die Arbeit von W. Einthoven „Weiteres über das Elektrocardiogramm", in der er gleichfalls sich mit der Klinik des Elektrocardiogramms beschäftigte und unter anderem bereits darauf hinwies, dass sich bei Klappenfehlern typische Formen von Elektrocardiogrammen zeigen, „bei Hypertrophie des rechten Herzens durch Mitralis-Insufficienz, Hypertrophie des linken Herzens durch Aorta-Insufficienz, Hypertrophie der linken Vorkammer durch Mitralis-Stenosis und ferner noch bei vielen anderen Abweichungen, von denen wir . . . . . die congenitalen Herzfehler nennen". In demselben Werke giebt Einthoven (S. 569) 1 Elektrocardiogramm von einem Kranken mit Hypertrophie des linken Herzens durch Stenosis ostii aortae hervorgerufen und er erwähnt auch die 3 Fälle von Hypertrophie des linken Herzens und 1 Fall von Hypertrophie des rechten Herzens, welche von ihm in einer früheren Arbeit („Le Télécardiogramme", Arch. intern. de Physiol. T. IV. 1906) beschrieben waren. Aber alle diese Fälle werden vom Autor mit Rücksicht besonders auf die Abhängigkeit der Form des Elektrocardiogramms von der verschiedenen Ableitung und zwar I und III Ableitungen betrachtet. Was die angeborenen Herzfehler anbetrifft, so führt Einthoven eine Curve (S. 572) an, von einem angeborenen „schwer genauer zu bestimmenden Herzfehler" und bespricht (S. 571) die Abhängigkeit der Form des Elektrocardiogramms in diesem Falle von der Ableitung II und III. Es lässt sich also aus der Darstellung nicht erkennen, welches die von Einthoven als „typisch für Klappenfehler" bezeichneten Formen sind. Ueberhaupt liegen bis jetzt keine systematischen Untersuchungen des Elektrocardiogramms bei verschiedenen Klappenfehlern vor und deswegen bin ich mit Freuden der Anregung von Prof. Nicolai gefolgt, systematische Untersuchungen anzustellen, welche bestimmt waren, diese Lücken auszufüllen.



Im ganzen habe ich während eines halbjährigen Aufenthaltes in Berlin 63 Fälle von verschiedenen Herzfehlern an Charité-Patienten untersucht. Die relativ geringe Zahl erklärt sich dadurch, dass im Wesentlichen nur Fälle verwendet wurden, bei denen die klinische Diagnose vollkommen sicher war. Kam es uns doch darauf an zuerst einmal zuzusehen, ob es überhaupt für solche „reinen" Herzfehler ein typisches Elektrocardiogramm gäbe. Später sind dann auch einige wenige Fälle von combinirten Herzfehlern herangezogen. Das Genauere zeigt folgende tabellarische Uebersicht unserer Fälle.

I. Nicht combinirte Herzfehler		53 Fälle
1. Mitralstenose	15 Fälle	
2. Mitralinsufficienz	22 „	
3. Aorteninsufficienz	16 „	
II. Combinirte Herzfehler		8 Fälle
1. Mitralstenose und -insufficienz	3 Fälle	
2. Aorteninsufficienz und Mitralstenose	1 Fall	
3. Aorteninsufficienz und Mitralinsufficienz	2 Fälle	
4. Aorteninsufficienz, Mitralstenose und -insufficienz	1 Fall	
5. Tricuspidalinsufficienz und -stenose	1 „	
III. Angeborene Herzfehler		2 Fälle
1. Communication der beiden Kammern	1 Fall	
2. Persistenz des Ductus arteriosus Botalli	1 „	

Die Diagnose wurde in allen Fällen durch die Röntgenuntersuchung gestützt, in der Mehrzahl der Fälle wurde eine orthodiagraphische Aufnahme gemacht.

Um vergleichbare Grössen zu bekommen wurde in allen Fällen ein und dieselbe Stromableitung von der rechten Hand zur linken (I. Ableitung nach Einthoven) angewandt. Ueber die Berechtigung und Nothwendigkeit dieser Beschränkung vergleiche das 10. Capitel der demnächst bei Veit & Co. erscheinenden Monographie über das Elektrocardiogramm des gesunden und kranken Menschen von Kraus und Nicolai.

Die Aufnahme erfolgte fast ausschliesslich im Liegen (vergl. hierzu Hering, 1909) nach vollständiger Beruhigung der Patienten.

Das Coordinatensystem in den Elektrocardiogrammcurven ist so dargestellt, dass 1 mm einer Ordinate $= 6 . 10^{-9}$ Ampère ist.

Die Analyse des Elektrocardiogramms erfolgte in der Weise, dass die Höhe der Zacken A, J, Ja, Jp und F in Millimetern ausgemessen wurde.

Weiter wurde in Secunden angegeben die Länge einer ganzen Herzperiode (Revolutio cordis) von A—H, die Länge der Präsystole (gemessen aus der Entfernung des Beginns der A-Zacke bis zum Beginn der J-Zacke) — diese Grösse konnte natürlich nur dann bestimmt werden, wenn die A-Zacke nachweisbar war — endlich die Länge der Systole, gemessen vom Beginn der J-Zacke bis zum Schluss der F-Zacke (letztere Grösse ist oft nicht ganz genau zu bestimmen). Die angegebenen Zahlen sind überall die Mittelwerthe aus mehrfachen Messungen; falls besonders bei unregelmässigem Puls die einzelnen Messungen stark divergirten, sind die ermittelten höchsten und niedrigsten Werthe angegeben.

I. Nicht combinirte Herzfehler.

1. Mitralstenose.

Von den 15 Mitralstenosefällen schliesse ich aus der gemeinsamen Betrachtung zwei Fälle (No. 14 und 15) aus, da hier gleichzeitig eine hochgradige Insufficientia myocardii vorhanden war. Die beiden Curven werden nachher besonders besprochen.

Fall 1. N., 16jähr. Mädchen, klagt über Luftmangel und Herzklopfen seit 12 Jahren (nach Diphtherie). Cor. Spitzenstoss im V. I.-R. in der Mamillarlinie; o. — oberer Rand der 3. Rippe; r. — rechter Sternalrand. Präsystolisches Geräusch mit stark accentuirtem I. Tone (Schnapp) an der Spitze, accentuirter II. Pulmonalton. Puls klein, regelmässig, 94 in der Minute.

Diagnose: Mitralstenose.

Das Elektrocardiogramm zeigt (s. Taf. X, Fig. 1):

A = 6 mm	Revol. cordis = 0,63 Sec.
J = 8 „	Präsystole = 0,11 „
Ja = 0 „	Systole = 0,21 „
Jp = 1,5 „	Pause = 0,31 „
F = 4 „	

Fall 2. N., 31jähr. Frau; klagt über Herzklopfen, Angstgefühl. Cor. Verbreiterung nach rechts und nach links auf dem Röntgenschirm deutlich (bewiesen durch Orthodiagramm) mittlerer Bogen weit ausgeladen. Töne: im Liegen nach dem II. Ton ein ausgesprochenes Geräusch (protodiastolisch), II. Pulmonalton gespalten; im Sitzen an der Spitze ein präsystolisches Geräusch mit accentuirtem I. Ton (Schnapp). Puls klein, regelmässig, 88 in der Minute.

Diagnose: Mitralstenose.

Das Elektrocardiogramm zeigt (s. Taf. X, Fig. 2):

A = 4 mm	Revol. cordis = 0,68 Sec.
J = 8 „	Präsystole = 0,1 „
Ja = 0 „	Systole = 0,22 „
Jp = 0 „	Pause = 0,36 „
F = 6 „	

Fall 3. G., 20jähr. Mädchen leidet an Morbus Basedowii. Cor. Das Orthodiagramm zeigt das charakteristische Bild für Mitralstenose. An der Spitze ist ein präsystolisches Geräusch mit stark accentuirtem I. Ton (Schnapp) hörbar, accentuirter II. Pulmonalton. Puls klein, regelmässig, 156 in der Minute.

Diagnose: Mitralstenose. Morbus Basedowii.

Das Elektrocardiogramm zeigt (s. Taf. X, Fig. 3):

A = 3,5 mm	Revol. cordis = 0,38 Sec.
J = 6 „	Präsystole = 0,09 „
Ja = 0 „	Systole = 0,2 „
Jp = 1 „	Pause = 0,09 „
F = 2 „	

Fall 4. K., 29jähr. Dienstmädchen, gracil gebaut. Hat keine Herzbeschwerden. Cor. Spitzenstoss im V. I.-R. in der Mamillarlinie. Grenzen: l. — Mamillarlinie; o. — oberer Rand der 4. Rippe; r. — Mitte des Sternums. Präsystolisches Geräusch an der Spitze; der II. Pulmonalton ist klappend. Puls klein, regelmässig, 92 in der Minute. Blutdruck 141/87.

Diagnose: Mitralstenose.

Das Elektrocardiogramm zeigt (s. Taf. X, Fig. 4):

A = 3,5 mm	Revol. cordis = 0,64 Sec.
J = 5 „	Präsystole = 0,12 „



Ja = 0,5 mm	Systole = 0,23 Sec.
Jp = 0,75 „	Pause = 0,29 „
F = 3,5 „	

Fall 5. C., 38jähr. Frau. In der Anamnese Rheumatismus. Seit langer Zeit herzkrank. Pat. ist cyanotisch. Cor. Spitzenstoss hebend, präsystolisch schwirrend. Vergrösserung nach links und nach rechts. An der Spitze präsystolisches Geräusch, lauter I. Ton, gespaltener II. Ton. Puls klein, regelmässig, 75 in der Minute.

Diagnose: Mitralstenose.

Das Elektrocardiogramm zeigt (s. Taf. X, Fig. 5):

A = 3,5 mm	Revol. cordis = 0,8 Sec.
J = 5 „	Präsystole = 0,14 „
Ja = 0 „	Systole = 0,3 „
Jp = 2 „	Pause = 0,36 „
F = 4 „	

Fall 6. M., 32jähr. Frau; klagt über Herzklopfen. Cor. Spitzenstoss in der Mamillarlinie. Präsystolisches Geräusch an der Spitze, accentuirter II. Pulmonalton. Puls klein, arhythmisch (Arhythmia vera), 100 in der Minute.

Diagnose: Mitralstenose. Arhythmia vera.

Das Elektrocardiogramm zeigt:

A = 3 mm	Revol. cordis = 0,6 Sec.
J = 6 „	Präsystole = 0,1 „
Ja = 0 „	Systole = 0,22 „
Jp = 0 „	Pause = 0,28 „
F = 3,25 „	

Während der Einathmung wird die Zacke J = 4,5—5 mm.

Fall 7. L., 46jähr. Frau. Als Mädchen hatte sie Gelenkrheumatismus. Cor. l. — etwas die Mamillarlinie überschreitend; o. — unterer Rand der 3. Rippe; r. — rechter Sternalrand. An der Spitze präsystolisches Geräusch und stark accentuirter I. Ton (Schnapp). Puls klein, regelmässig, 88 in der Minute.

Diagnose: Mitralstenose.

Das Elektrocardiogramm zeigt:

A = 3,75 mm	Revol. cordis = 0,68 Sec.
J = 3,75 „	Präsystole = 0,13 „
Ja = 0 „	Systole = 0,3 „
Jp = 4 „	Pause = 0,27 „
F = 3 „	

Die ganze Curve ist aufgesplittert.

Fall 8. W., 33jähr. Schneider. In der Anamnese Gelenkrheumatismus. Cor „mitralconfigurirt" (Orthodiagramm). Präsystolisches Schwirren. Präsystolisches Geräusch und accentuirter I. Ton (Schnapp) an der Spitze. Puls klein, unregelmässig (Arhythmia vera), 87 in der Minute. Blutdruck 120/85.

Diagnose: Mitralstenose. Arhythmia vera.

Das Elektrocardiogramm zeigt:

A = 3 mm	Revol. cordis = 0,69 Sec.
J = 5 „	Präsystole = 0,11 „
Ja = 0,5 „	Systole = 0,26 „
Jp = 0,5 „	Pause = 0,32 „
F = 2 „	

Die ganze Curve ist etwas aufgesplittert.

Fall 9. 22jähr. Dienstmädchen, Gewicht 47,5 kg. Mit 17 Jahren Gelenkrheumatismus. 1907 Anfälle von Schmerzen in der Herzgegend, Athemnoth; jetzt fühlt sie ausserdem Brustbeklemmung; manchmal bekam Pat. dicke Füsse. Cor.



Spitzenstoss im V. I.-R., $^{1}/_{2}$ Querfinger innerhalb Mamillarlinie. Grenzen: l. — 1 Fingerbreit innerhalb der Mamillarlinie; o. — 4. Rippe; r. — rechter Sternalrand. Präsystolisches und protodiastolisches Geräusch über der Spitze, manchmal doppelter Pulmonalton im II. I.-R. links. Puls klein, regelmässig, 140 in der Minute. Blutdruck 170/135.

Diagnose: Mitralstenose.

Das Elektrocardiogramm zeigt:

A	= 2,5 mm	Revol. cordis	= 0,42 Sec.
J	= 6 „	Präsystole	= 0,07 „
Ja	= 0 „	Systole	= 0,21 „
Jp	= 4 „	Pause	= 0,14 „
F	= 2,5 „		

Fall 10. E., 21jähr. Dienstmädchen, mittelgross, Gewicht 48,5 kg. Mai 1909 Gelenkrheumatismus. Jetzt klagt Pat. über Herzklopfen. Cor. Spitzenstoss im V. I.-R. $^{1}/_{2}$ Querfinger medial der Mamillarlinie. Grenzen: l. — Spitzenstoss; o. — oberer Rand der 4. Rippe; r. — rechter Sternalrand. Präsystolisches und leises protodiastolisches Geräusch über der Spitze. Puls klein, regelmässig, 64 in der Minute.

Diagnose: Mitralstenose.

Das Elektrocardiogramm zeigt:

A	= 2 mm	Revol. cordis	= 0,94 Sec.
J	= 5 „	Präsystole	= 0,12 „
Ja	= 0 „	Systole	= 0,28 „
Jp	= 4 „	Pause	= 0,54 „
F	= 6 „		

Fall 11. B., 46jähr. Frau. Vor 20 Jahren Gelenkrheumatismus. Seit $^{1}/_{2}$ Jahre Athemnoth beim Treppensteigen. Cor. Spitzenstoss undeutlich. Grenzen: l. — bis zur Mamillarlinie; o. — bis zum unteren Rand der 3. Rippe; r. — bis zum rechten Sternalrand. Töne dumpf, paukend. Präsystolisches Schwirren. Puls sehr klein, unregelmässig, leicht unterdrückbar, 100 in der Minute.

Diagnose: Mitralstenose. Arhythmia vera.

Das Elektrocardiogramm zeigt:

A	= 2 mm	Revol. cordis	= 0,82—0,6 Sec.
J	= 3 „	Präsystole	= ? —0,13 „
Ja	= 0 „	Systole	= 0,23—0,23 „
Jp	= 8 „	Pause	= ? —0,24 „
F	= 2 „		

Die ganze Curve ist aufgesplittert.

Fall 12. F., 45jähr. Heizer. 1900 Gelenkrheumatismus. Cor. Spitzenstoss im VI. I.-R. Grenzen: l. — 1 Querfinger ausserhalb der Mamillarlinie. An der Spitze ein präsystolisches Geräusch, I. Ton stark accentuirt, aber rein. Puls irregulär (Arhythmia vera), 100 in der Minute. Blutdruck 112/18.

Diagnose: Mitralstenose. Arhythmia vera.

Das Elektrocardiogramm zeigt:

A	= 2,5 mm	Revol. cordis	= 0,93—0,49 Sec.
J	= 4 „	Präsystole	= 0,32— ? „
Ja	= 0 „	Systole	= 0,21—0,21 „
Jp	= 1 „	Pause	= 0,4 — ? „
F	= 2 „		

Fall 13. N., 24jähr. Dienstmädchen. Mit 15 Jahren Gelenkrheumatismus. Vor ein paar Monaten bemerkte Pat. Herzklopfen. Jetzt hat sie ausserdem Athemnoth, Stiche in der Herzgegend. Cor. Spitzenstoss im V. I.-R. Herzdämpfung nur mässig nach links verbreitert bis zur Mamillarlinie. Ueber der Spitze deutliches, fast die ganze

Diastole ausfüllendes, diastolisches Geräusch. II. Pulmonalton klappend. Puls ziemlich kräftig, regelmässig, 80 in der Minute.

Diagnose: Mitralstenose.

Das Elektrocardiogramm zeigt:

A = 2 mm	Revol. cordis = 0,75 Sec.
J = 3 „	Präsystole = 0,1 „
Ja = 0 „	Systole = 0,3 „
Jp = 4 „	Pause = 0,35 „
F = 2 „	

In der Tabelle I sind die Ordinatenzahlen und die Zeiten der Revolutiones cordis mit ihren verschiedenen Phasen von diesen 13 Mitralstenosen zusammengestellt.

Tabelle I.

Lfd. No.	A	J	Ja	Jp	F	Revol. cord.	Präsystole	Systole	Pause
1	6	8	0	1,5	4	0,63	0,11	0,21	0,31
2	4	8	0	0	6	0,68	0,1	0,22	0,36
3	3,5	6	0	1	2	0,38	0,09	0,2	0,9
4	3,5	5	0,5	0,75	3,5	0,64	0,12	0,23	0,29
5	3,5	5	0	2	4	0,8	0,14	0,3	0,36
6	3	6	0	0	3,25	0,6	0,1	0,22	0,28
7	3,75	3,75	0	4	3	0,68	0,13	0,3	0,27
8	3	5	0,5	0,5	2	0,69	0,11	0,26	0,32
9	2,5	6	0	4	2,5	0,42	0,07	0,21	0,14
10	2	5	0	4	6	0,94	0,12	0,28	0,54
11	2	3	0	8	2	0,6	0,13	0,23	0,24
12	2,5	4	0	1	2	0,93	0,32	0,21	0,4
13	2	3	0	4	2	0,75	0,1	0,3	0,35
	3,1	5,2	0,08	2,1	3,2	0,67	0,13	0,24	0,3

Wenn wir die mittleren Höhen der Ordinaten mit einander vergleichen und die Zacke J = 100 setzen, so bekommen wir folgende Zahlen:

J = 100
F = 61
A = 60
Jp = 40
Ja = 1,5

Aus den angegebenen Procentzahlen ist zu ersehen, dass bei den Mitralstenoseherzen die Zacke A und die Zacke F $^2/_3$ der Zacke J bilden. Die Ursache der so grossen Höhe der Zacke F kann vorläufig nicht erklärt werden; aber die ebenso grosse Zacke A lässt sich einfach durch die Vergrösserung des linken Vorhofes bei diesen Herzfehlern erklären. Der vergrösserte Vorhof befördert bei der Contraction einen stärkeren Strom in die linke Kammer, was namentlich durch eine hohe A-Zacke sich im Elektrocardiogramm äussert. Dies ist deshalb besonders wichtig, weil im Gegensatz hierzu bei Mitralstenose mit schwacher resp. insufficienter Herzmuskulatur die A-Zacke, wie wir etwas später sehen werden, ganz fehlen kann.

Jetzt vergleichen wir die verschiedenen Phasen der Herzrevolution miteinander bei Annahme der ganzen Revolutio cordis = 100.

Wir sehen:

Revol. cordis	(0,67 Sec.)	= 100
Pause	(0,13 „)	= 44,8
Systole	(0,24 „)	= 36
Präsystole	(0,3 „)	= 19,2.

Die zwei folgenden Fälle von Mitralstenose bieten die interessante Eigenthümlichkeit der Combination mit einer Insufficientia myocardii dar.

Fall 14. F., 51jähr. Frau, Gewicht 48 kg. Vor 5 Jahren Gelenkrheumatismus. Am 1. 5. 09 starke Herzbeschwerden: Herzklopfen, Athemnoth. Besonders schlimm sind diese Beschwerden seit einem Monate. Cor. Spitzenstoss im V. I.-R. ausserhalb der Mamillarlinie, schwach fühlbar. Grenzen: l. — ein Fingerbreit ausserhalb der Mamillarlinie; o. — oberer Rand der 4. Rippe; r. — $1^1/_2$ Querfinger rechts vom rechten Sternalrand (Krönig'sche Stufe). An der Spitze ein präsystolisches Geräusch. II. Pulmonalton verstärkt. Puls klein, regelmässig, 74 in der Minute, leichte Oedeme und Stauungserscheinungen.

Diagnose: Decompensirte Mitralstenose. Insufficientia myocardii.

Das Elektrocardiogramm zeigt:

A	= 0 mm	Revol. cordis	= 0,82 Sec.
J	= 7 „	Präsystole	= ? „
Ja	= 1 „	Systole	= 0,25 „
Jp	= 0 „	Pause	= ? „
F	= —2 „		

Die ganze Curve ist aufgesplittert.

Fall 15. B., 46jähr. Frau. Pat. hat nie einen fieberhaften Rheumatismus gehabt, ist aber seit mehreren Jahren herzleidend. Am 28.5.09 hat sie eine Apoplexie gehabt. Jetzt hat sie eine linksseitige Paralyse. Cor. Spitzenstoss im V. I.-R., leicht hebend, in der Mamillarlinie. Grenzen: l. — die Mamillarlinie erreichend; o. — oberer Rand der 4. Rippe; r. — 1 Querfinger den rechten Sternalrand überschreitend. Präsystolisches Geräusch an der Spitze mit stark accentuirtem I. Tone (Schnapp); II. Ton über der Pulmonalis accentuirt. Puls irregulär (Arhythmia vera), sehr schwach, geringe Stauungserscheinungen.

Diagnose: Mitralstenose. Insufficientia myocardii. Arhythmia vera.

Das Elektrocardiogramm zeigt:

A	= 0 mm	Revol. cordis	= 0,65—0,48 Sec.
J	= 6 „	Präsystole	= ? — ? „
Ja	= 0,5 „	Systole	= 0,23—0,23 „
Jp	= 2 „	Pause	= ? — ? „
F	= 1 „		

In diesen beiden Fällen fehlt die Vorhofzacke (A). Das Fehlen dieser Zacke kommt bei Mitralstenose in den Fällen des Vorhandenseins der Insufficientia myocardii vor und ist als ein ungünstiges Zeichen für die Leistungsfähigkeit des betreffenden Herzens anzusehen. Dies hat auch Nicolai in der Reihe der Fälle bestätigen können (mündliche Mittheilung).

2. Mitralinsufficienz.

Von den 22 Mitralinsufficienzfällen kommen in die gemeinsame Betrachtung 20. Die zwei letzten Fälle, die keine Vergrösserung des rechten Herzens (resp. auch des linken) zeigten, werden speciell besprochen.

Fall 16. S., 38jähr., Inspector; mittelgross, Gewicht 61 kg. Seit 1902 bekam Pat. bei Treppenansteigen und Anstrengungen Athemnoth. 1907 traten zuerst Schwellungen an den Beinen und im Gesicht auf. Jetzt fühlt Pat. bei geringsten An-

strengungen Herzklopfen, bei längerem Aufenthalt ausser Bett bekommt er Anschwellung der unteren Extremitäten. Cor. Spitzenstoss im VI.l.-R. ausserhalb der Mamillarlinie. Grenzen: l. — etwas ausserhalb der Mamillarlinie; o. — unterer Rand der 3. Rippe; r. — erreicht fast die rechte Parasternallinie. Ueber allen Ostien systoisches Geräusch hörbar mit dem Punctum maximum an der Spitze; II. Pulmonalton klappend. Puls regelmässig, von leichter Spannung, 96 in der Minute. Blutdruck 150/90.

Diagnose: Mitralinsufficienz.

Das Elektrocardiogramm zeigt (s. Taf. X, Fig. 6):

A = 2,5 mm	Revol. cordis	= 0,62 Sec.
J = 7 „	Präsystole	= 0,12 „
Ja = 0 „	Systole	= 0,23 „
Jp = 3 „	Pause	= 0,27 „
F = 1,25 „		

Fall 17. R., 15jähr. Mädchen; klagt über Stiche in der Herzgegend und Herzklopfen. Rheumatismus vorhergegangen. Cor. geringe Verbreiterung nach links; nach rechts 1 cm ausserhalb des rechten Sternalrandes. Lautes blasendes systolisches Geräusch an der Spitze; klappender II. Pulmonalton. Puls regelmässig, klein, 104 in der Minute. Blutdruck 150/90.

Diagnose: Mitralinsufficienz.

Das Elektrocardiogramm zeigt (s. Taf. X, Fig. 7):

A = 1,2 mm	Revol. cordis	= 0,58 Sec.
J = 8 „	Präsystole	= 0,09 „
Ja = 0,25 „	Systole	= 0,26 „
Jp = 9 „	Pause	= 0,23 „
F = 3 „		

Fall 18. S., 26jähr., schwächlich gebaute kleine Frau; leidet seit einigen Wochen an Herzklopfen. Pat. hat keinen Rheumatismus gehabt. Cor. Spitzenstoss im V.I.-R. in der Mamillarlinie, nicht hebend. Grenzen: l. — Spitzenstoss; o. — 3. Rippe; r. — 1 cm den rechten Sternalrand überschreitend. Systolisches Geräusch über der Spitze. Der II. Pulmonalton accentuirt. Puls mittelstark, regelmässig, 126 in der Minute.

Diagnose: Mitralinsufficienz.

Das Elektrocardiogramm zeigt (s. Taf. X, Fig. 8):

A = 3 mm	Revol. cordis	= 0,48 Sec.
J = 9 „	Präsystole	= 0,14 „
Ja = 0 „	Systole	= 0,22 „
Jp = 6 „	Pause	= 0,12 „
F = 4,5 „		

Fall 19. O., 19jähr. Schiffer, 1,75 cm gross, Gewicht 71 kg. 10. 5. 09 — Gelenkrheumatismus; 15. 5. 09 in die Charité aufgenommen. 15. 5. 09 zum ersten Male unreiner Ton an der Spitze constatirt. 22. 5. 09 — systolisches Geräusch an der Spitze. Cor. (Befund vom 4. 6. 09): Mitral configurirt (Orthodiagramm), nach rechts und links etwas vergrössert. Blasendes systolisches Geräusch an der Spitze, accentuirter II. Pulmonalton. Puls regelmässig, ziemlich kräftig, 90 in der Minute. Blutdruck 144/90.

Diagnose: Mitralinsufficienz.

Das Elektrocardiogramm zeigt (s. Taf. X, Fig. 9):

A = 1,25 mm	Revol. cordis	= 0,63 Sec.
J = 9,25 „	Präsystole	= 0,08 „
Ja = 0 „	Systole	= 0,24 „
Jp = 5,5 „	Pause	= 0,31 „
F = 3 „		

Fall 20. Z., $16^1/_2$jähr. Knabe; 1,70 cm gross, Gewicht 57,7 kg. Im Jahre 1907 Gelenkrheumatismus, seitdem Herzfehler. Schon vor Weihnachten 1908 bemerkte



Pat., dass ihm die Füsse anschwollen. Cor. Spitzenstoss nicht sichtbar, kaum 1 Querfinger ausserhalb der Mamillarlinie fühlbar. Grenzen: l. — Spitzenstoss; o. — oberer Rand der 4. Rippe; r. — rechter Sternalrand. Geringe Ausladung des mittleren Bogens auf dem Röntgenschirm zu constatiren. I. Ton an der Spitze in ein ausgesprochenes Geräusch verwandelt; II. Pulmonalton accentuirt. Puls regelmässig, ziemlich kräftig, 86 in der Minute. Blutdruck 116/88.

Diagnose: Mitralinsufficienz.

Das Elektrocardiogramm zeigt (s. Taf. X, Fig. 10):

A	= 2 mm	Revol. cordis	= 0,69 Sec.
(AI	= 2) „	Präsystole	= 0,13 „
J	= 9 „	Systole	= 0,23 „
Ja	= 0 „	Pause	= 0,33 „
Jp	= 5 „		
F	= 4,5 „		

Die Zacke A stellt sich in diesem Elektrocardiogramm beständig als verdoppelt dar.

Fall 21. P., 26jähr. Lehrer; 179 cm gross, Gewicht 55,5 kg; fühlt manchmal Herzklopfen, besonders beim Treppensteigen. Cor. Spitzenstoss im IV. I.-R. in der Mamillarlinie, stark hebend. Grenzen: l. — Spitzenstoss; o. — III. I.-R.; r. — rechter Sternalrand. An der Spitze und über allen Ostien systolisches Geräusch hörbar, am lautesten über der Spitze, accentuirter II. Pulmonalton. Puls regelmässig, 100 in der Minute.

Diagnose: Mitralinsufficienz.

Das Elektrocardiogramm zeigt:

A	= 1 mm	Revol. cordis	= 0,6 Sec.
J	= 10 „	Präsystole	= 0,1 „
Ja	= 0 „	Systole	= 0,2 „
Jp	= 7 „	Pause	= 0,3 „
F	= 4,5 „		

Fall 22. S., 26jähr. Frau; Gewicht 50,5 kg. Mit 11 Jahren Chorea. Von 1897 an Herzklopfen, Kurzathmigkeit, Husten; diese Beschwerden verschlimmerten sich allmählich. 1907 nach einer Entbindung starke Verschlimmerung des Herzzustandes; dazu Schwellung der Füsse. Cor. Spitzenstoss hebend, stark verbreitert im VI. und VII. I.-R., erreicht die Mamillarlinie. Grenzen l. — Spitzenstoss; o. — oberer Rand der 4. Rippe; r. — etwa $1^1/_2$ Finger breit rechts von dem rechten Sternalrande. Lautes systolisches Geräusch über allen Ostien, besonders aber an der Spitze. Puls unregelmässig (Arhythmia vera) 100 in der Minute.

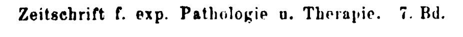
Diagnose: Mitralinsufficienz. Arhythmia vera.

Das Elektrocardiogramm zeigt:

A	= ? mm	Revol. cordis	= 0,74—0,49 Sec.
J	= 3 „	Präsystole	= ? — ? „
Jp	= 6 „	Systole	= ? — ? „
Ja	= 0 „	Pause	= ? — ? „
F	= ? „		

In diesem Elektrocardiogramm sind zwischen den zwei J-Zacken von 3—4 sogar 5 Zacken von 2,5—3 mm zu sehen, die in verschiedenen Herzrevolutionszeiten nicht gleich geordnet sind; deswegen ist es nicht möglich, zu entscheiden, welche von diesen Zacken der Zacke A und welche der Zacke F entsprechen soll.

Fall 23. J., 20jähr. Mädchen. Frischer, acuter Gelenkrheumatismus. Bei der Aufnahme Herz ohne pathologischen Befund. Nach einer Woche über der Spitze lautes systolisches Geräusch. Cor. (2 Monate nach dem Rheumatismusanfalle). Spitzenstoss im V. I.-R., 2 Finger breit ausserhalb der Mamillarlinie. Ueber allen Ostien, besonders





deutlich über dem Sternum oben lautes blasendes systolisches Geräusch. Puls regelmässig, ziemlich kräftig, 90 in der Minute. Accentuation des II. Pulmonaltones.

Diagnose: Mitralinsufficienz.

Das Elektrocardiogramm zeigt:

A = 2 mm	Revol. cordis = 0,64 Sec.
J = 10 „	Präsystole = 0,16 „
Ja = 0 „	Systole = 0,21 „
Jp = 5 „	Pause = 0,27 „
F = 4 „	

Die Curve ist etwas aufgesplittert.

Fall 24. J., 18jähr. Kammmacher, mit infantilem Typus; Gewicht 39,5 kg, 2 Mal Gelenkrheumatismus; das letzte Mal vor 1 Jahre, seitdem herzleidend. Anfang Juni 09 Anschwellung der Beine, Durstgefühl, starker Urindrang. Cor. In allen I.-R. in der Herzgegend Pulsationen sichtbar; das fühlbare Maximum der Pulsation befindet sich im V. I.-R. ausserhalb der Mamillarlinie. Grenzen: l. — 1 Querfinger ausserhalb der Mamillarlinie; o. — oberer Rand der 4. Rippe; r. — 1 Querfinger breit rechts vom Sternalrande. Systolisches Geräusch an der Spitze; II. Pulmonalton accentuirt. Puls regelmässig, mittelkräftig, 116 in der Minute. Urin 1 pM. Alb., verfettete Epithelien, Erythrocyten, Leukocyten.

Diagnose: Mitralinsufficienz.

Das Elektrocardiogramm zeigt:

A = 3,5 mm	Revol. cordis = 0,50 Sec.
J = 0 „	Präsystole = 0,16 „
Ja = 0 „	Systole = 0,2 „
Jp = 4 „	Pause = 0,15 „
F = 2 „	

Fall 25. G., 21jähr. Diener; 160 cm gross, Gewicht 62 kg. Im December 1908 acuter Gelenkrheumatismus. Hat keine Herzbeschwerden. Cor. Spitzenstoss im V.I.-R. ausserhalb der Mamillarlinie. Grenzen; l. — 1 cm ausserhalb der Mamillarlinie; o. — oberer Rand der 4. Rippe; r. — reicht bis zum rechten Rande des Sternums. Puls regelmässig, kräftig, 66 in der Minute.

Diagnose: Mitralinsufficienz.

Das Elektrocardiogramm zeigt:

A = 3 mm	Revol. cordis = 0,9 Sec.
J = 16 „	Präsystole = 0,14 „
Ja = 0 „	Systole = 0,31 „
Jp = 4 „	Pause = 0,45 „
F = 2 „	

Fall 26. B., 27jähr. Arbeiter; Gewicht 57 kg. Hatte keinen Gelenkrheumatismus. 1908 Lues und Gonorrhoe. Hat keine Herzbeschwerden. Cor. Nach rechts und links mässig vergrössert (Orthodiagramm); o. Grenze — oberer Rand der 4. Rippe. Systolisches Geräusch an der Spitze, accentuirter II. Pulmonalton. Puls klein, regelmässig, 100 in der Minute.

Diagnose: Mitralinsufficienz.

Das Elektrocardiogramm zeigt:

A = 2,5 mm	Revol. cordis = 0,6 Sec.
J = 7 „	Präsystole = 0,18 „
Ja = 0 „	Systole = 0,2 „
Jp = 3,75 „	Pause = 0,22 „
F = 3,5 „	

Fall 27. S., 19jähriges Dienstmädchen; Gewicht 48 kg. Mit 18 Jahren hatte sie Gelenkrheumatismus. Bald darauf machten sich Herzklopfen und Athemnoth bemerkbar. Ziemlich starkes Oedem an den beiden Beinen, Gesicht ist gedunsen.

Cor. Spitzenstoss im V. I.-R. etwas ausserhalb der Mamillarlinie. Grenzen: l. — Spitzenstoss; o. — oberer Rand der 3. Rippe; r. — 2 cm auswärts vom rechten Sternalrande. An der Spitze ein systolisches Geräusch; über Aorta und Pulmonalis leise reine Töne. Puls klein, unregelmässig, 80—100 in der Minute.

Diagnose: Mitralinsufficienz. Arhythmia vera.

Das Elektrocardiogramm zeigt:

A = ? mm	Revol. cordis	= 0,82 Sec.
J = 11 „	Präsystole	= ? „
Ja = 0 „	Systole	= 0,28 „
Jp = 3,5 „	Pause	= ?
F = 2,25 „		

In diesem Elektrocardiogramm sind zwischen den Zacken F und J noch 2—3 Zacken von der Höhe 1,2—2 mm zu sehen. Zu entscheiden, welche von diesen Zacken der A-Zacke entsprechen soll, ist nicht möglich, da sie in verschiedenen Herzrevolutionszeiten nicht in derselben Zeit vorkommen.

Fall 28. H., 50jährige Frau. 1900 nicht allzu schwerer Rheumatismus. 1903 wurde zum ersten Male das Herzleiden constatirt. Ende November 1908 starke Athemnoth. Jetzt ist sie fast gänzlich bewegungsunfähig. Cor. Spitzenstoss im V. J.-R. zwei Querfinger ausserhalb der Mamillarlinie verbreitert, nicht hebend, schwach zu fühlen. Grenzen: l. — Spitzenstoss, o. — oberer Rand der 4. Rippe; r. — 1 Querfinger den rechten Sternalrand überschreitend. Systolisches Geräusch an der Spitze; II. Pulmonalton ist lauter als II. Aortenton. Puls ist ziemlich klein, 92 in der Minute, Blutdruck 142/86. Stauungen, Cyanose.

Diagnose: Mitralinsufficienz.

Das Elektrocardiogramm zeigt:

A = 0 mm	Revol. cordis	= 0,64 Sec.
J = 4,5 „	Präsystole	= ? „
Ja = 0 „	Systole	= 0,25 „
Jp = 3 „	Pause	= ? „
F = 2 „		

Während der Einathmung wird die Zacke J = 3,5 und Jp = 2.

Fall 29. U., 53jähr. kleine corpulente Frau von 81 kg. 1894 Gelenkrheumatismus; seit der Zeit geht ihr oft der Athem aus. Pat. hat starkes Herzklopfen. Cor. Spitzenstoss im V. I.-R. in der vorderen Axillarlinie, diffus, nicht hebend. Grenzen: l. — Spitzenstoss; o. — 3. Rippe; r. — den rechten Sternalrand um 1 cm überschreitend. Systolisches Geräusch an der Spitze; II. Pulmonalton accentuirt. Puls mittelkräftig, arhythmisch, 114 in der Minute. Blutdruck 152/88.

Diagnose: Mitralinsufficienz. Arhythmia vera.

Das Elektrocardiogramm zeigt:

A = 0 mm	Revol. cordis	= 0,53 Sec.
J = 10 „	Präsystole	= ? „
Ja = 0 „	Systole	= 0,19 „
Jp = 2,5 „	Pause	= ? „
F = 1 „		

Fall 30. R., 31jähr., mittelgrosser Hausdiener, Gewicht 65,5 kg. 1897 und 1903 Gelenkrheumatismus. Seit dem ersten Anfalle, selbst nach geringeren Anstrengungen, Herzklopfen, sonst ohne Beschwerden. Cor. Spitzenstoss hebend im V. I.-R. Grenzen: l. — Mamillarlinie; o. — oberer Rand der 4. Rippe; r. — rechter Sternalrand. Schwirrendes etwas rauhes systolisches Geräusch an der Spitze. Puls klein, regelmässig, 80 in der Minute.

Diagnose: Mitralinsufficienz.



Das Elektrocardiogramm zeigt:

A	= 1 mm	Revol. cordis	= 0,75 Sec.
J	= 5 „	Präsystole	= 0,15 „
Ja	= 0 „	Systole	= 0,2 „
Jp	= 2,5 „	Pause	= 0,4 „
F	= 3 „		

Fall 31. L., 24jähr. mittelgrosses, graciles Zimmermädchen, Gewicht 45,8 kg. 1907 Gelenkrheumatismus. Keine Herzbeschwerden. Cor. Spitzenstoss im V. I.-R. 2 Querfinger ausserhalb der Mamillarlinie, stark hebend, verbreitert. Grenzen: l. — 2 Querfinger ausserhalb der Mamillarlinie; o. — oberer Rand der 3. Rippe; r. — rechter Rand des Sternums. Lautes systolisches Geräusch an der Spitze, accentuirter II. Pulmonalton. Puls regelmässig, mässig gespannt, 90 in der Minute.

Diagnose: Mitralinsufficienz.

Das Elektrocardiogramm zeigt:

A	= 2 mm	Revol. cordis	= 0,66 Sec.
J	= 7 „	Präsystole	= 0,1 „
Ja	= 0 „	Systole	= 0,25 „
Jp	= 2 „	Pause	= 0,31 „
F	= 2,25 „		

Die ganze Curve ist aufgesplittert.

Fall 32. S., 44jähr. Frau, Gewicht 66 kg. Im 20. Lebensjahre Gelenkrheumatismus; seitdem ab und zu Reissen in den Gelenken. 1899 bemerkte sie zuerst leichte Athembeschwerden. Von 1906 an starke Verschlechterung des Zustandes. Pat. hat auch in der Ruhe blaue Lippen und Hände; seit der Zeit Schwellung der Beine. In den letzten Tagen wurde die Athemnoth besonders stark. Cor. Spitzenstoss im VI. I.-R. in der mittleren Axillarlinie. Grenzen: l. — Spitzenstoss; o. — 3. Rippe; r. — 2 Querfinger den rechten Sternalrand überschreitend. Systolisches Geräusch über der Spitze; an der Basis systolisches Geräusch, aber nicht so deutlich hörbar. Puls unregelmässig, sehr schwach, 100 in der Minute. Blutdruck 112/96. Urin enthält Eiweiss 2 pM. (Essbach).

Diagnose: Mitralinsufficienz. Arhythmia vera. Stauungen, auch Stauungsniere.

Das Elektrocardiogramm zeigt:

A	= 0 mm	Revol. cordis	= 0,94—0,57 Sec.
J	= 0 „	Präsystole	= ? — ? „
Ja	= 0 „	Systole	= ? — ? „
Jp	= 5 „	Pause	= ? — ? „
F	= 0 „		

Fall 33. Z., 77jähr. pens. Feuerwehrmann, Gewicht 58 kg. Leidet an Emphysem. Cor. Spitzenstoss ausserhalb der Mamillarlinie fühlbar. Grenzen: l. — 1 cm die Mamillarlinie überschreitend; o. — oberer Rand der 4. Rippe; r. — bis zum rechten Sternalrande. Starkes systolisches Geräusch an der Spitze; II. Pulmonalton accentuirt. Arterien ziemlich rigide, geschlängelt. Puls regelmässig, 90 in der Minute.

Diagnose: Mitralinsufficienz. Arteriosklerose. Emphysem.

Das Elektrocardiogramm zeigt:

A	= 0,5 mm	Revol. cordis	= 0,8 Sec.
J	= 10 „	Präsystole	= 0,14 „
Ja	= 0,5 „	Systole	= 0,27 „
Jp	= 2 „	Pause	= 0,39 „
F	= 3 „		

Die ganze Curve ist aufgesplittert.

Fall 34. K., 51jähr. ziemlich grosse Frau, Gewicht 58 kg. 1902 Gelenkrheumatismus. Anfang Februar 1909 bemerkte Pat., dass sie nicht mehr so leistungsfähig ist wie früher; beim Treppensteigen grosser Luftmangel. Jetzt besteht ausser-



dem ein Oedem beider Beine. Cor. Spitzenstoss 3 cm ausserhalb der Mamillarlinie. Grenzen: l. — die Mamillarlinie um 2 Querfinger überschreitend; o. — unterer Rand der 3. Rippe; r. — 1 Querfinger den rechten Sternalrand überschreitend. Lautes systolisches Geräusch über der Spitze und Basis; stark accentuirter II. Pulmonalton. Puls klein, unregelmässig, 84 in der Minute.

Diagnose: Mitralinsufficienz. Insufficientia myocardii. Arhythmia vera.

Das Elektrocardiogramm zeigt:

A	= 0 mm	Revol. cordis	= 0,93—0,7 Sec.
J	= 9,5 „	Präsystole	= ? — ? „
Ja	= 1 „	Systole	= 0,27—0,27 „
Jp	= 1,75 „	Pause	= ? — ? „
F	= 2,5 „		

Die ganze Curve ist etwas aufgesplittert.

Fall 35. S., 43jähr. Schutzmann, mittelgross, leidet seit Januar 1909 an Herzklopfen und Athemnoth, ausserdem an starker Schwellung der Beine. Pat. hat keinen Rheumatismus gehabt. Cor. Spitzenstoss im VI. I.-R., $1^1/_2$ Fingerbreit extramamillar. Grenzen: l. — Spitzenstoss; o. — oberer Rand der 4. Rippe; r. — rechter Sternalrand. An der Spitze systolisches Geräusch, accentuirter II. Pulmonalton. Puls klein, arhythmisch (Arhythmia vera), 108 in der Minute.

Diagnose: Mitralinsufficienz. Insufficientia myocardii. Arhythmia vera.

Das Elektrocardiogramm zeigt:

A	= 0 mm	Revol. cordis	= 0,7—0,48 Sec.
J	= 22 „	Präsystole	= ? — ? „
Ja	= 0 „	Systole	= ? — ? „
Jp	= 10 „	Pause	= ? — ? „
F	= 0 „		

In der Tabelle II sind die einzelnen Ordinatenzahlen zusammengestellt, sowie die Zeiten der Revolutio cordis mit ihren verschiedenen Phasen bei allen 20 Fällen von Mitralinsufficienz.

Tabelle II.

Lfd. No.	A	J	Ja	Jp	F	Revol. cord.	Prä-systole	Systole	Pause
16	2,5	7	0	9	1,25	0,62	0,12	0,23	0,27
17	1,2	8	0,25	8	3	0,58	0,09	0,26	0,23
18	3	9	0	6	4,5	0,48	0,14	0,22	0,12
19	1,25	9,25	0	5,5	3	0,63	0,08	0,24	0,31
20	2	9	0	5	4,5	0,69	0,13	0,23	0,33
21	1	10	0	7	4,5	0,6	0,1	0,2	0,3
22	?	3	?	6	0	0,61	?	?	?
23	2	10	0	5	4	0,64	0,16	0,21	0,27
24	3,5	0	0	4	2	0,51	0,16	0,2	0,15
25	3	16	0	4	2	0,9	0,14	0,31	0,45
26	2,5	7	0	3,75	3,5	0,6	0,18	0,2	0,22
27	?	11	0	3,5	2,25	0,82	?	0,28	?
28	0	4,5	0	3	2	0,64	?	0,25	?
29	0	10	0	2,5	1	0,53	?	0,19	?
30	1	5	0	2,5	3	0,75	0,15	0,2	0,4
31	2	7	0	2	2,5	0,66	0,1	0,25	0,31
32	0	0	0	5	0	0,75	?	?	?
33	0,5	10	0,5	2	3,5	0,8	0,14	0,27	0,39
34	0	9,5	1	1,75	2,5	0,81	?	0,27	?
35	0	22	0	10	0	0,59	?	?	?
	1,4	6,3	0,09	4,75	2,4	65,7	0,13	0,23	0,3

Wenn wir die mittlere Höhe der Ordinaten mit einander vergleichen, und die Zacke J = 100 setzen, so bekommen wir folgende Zahlen:

J = 100
Jp = 75
F = 38
A = 22
Ja = 1,4.

Aus diesen Zahlen ist zu sehen, dass die Zacke Jp $^3/_4$ der Zacke J bildet; die F-Zacke ist ca. $^1/_3$ und die A-Zacke ca. $^1/_5$ der J-Zacke. Die grosse Jp-Zacke bei Mitralinsufficienz ist zwar causal bis jetzt nicht zu erklären, doch lässt sich sagen, dass sie offenbar im Zusammenhang steht mit der sogenannten mitralen Configuration des Herzens; denn in allen bisherigen Fällen war das Herz mitralconfigurirt. Eine weitere Bestätigung für diese Auffassung können wir in den 2 folgenden Elektrocardiogrammen No. 36 und 37 (s. unten) finden. Die beiden Elektrocardiogramme stammen sicherlich von Patientinnen mit Mitralinsufficienz, haben aber keine Jp-Zacke. Diese beiden Patienten sind nun gleichzeitig die einzigen Mitralinsufficienzen aus unserer Reihe, deren Herz nicht vergrössert resp. mitralconfigurirt ist.

Endlich spricht für diese Auffassung auch die von Funaro und Nicolai gefundene Thatsache, dass bei gesunden Säuglingen die Jp-Zacke immer tief nach unten geht. Dies ist offenbar auch hier durch die relative Verbreiterung nach rechts resp. durch die mehr horizontale Längsachse des Herzens im Säuglingsalter zu erklären.

Jetzt vergleichen wir die verschiedenen Phasen der Herzrevolution miteinander bei Annahme der ganzen Revolutio cordis = 100.

Wir sehen:

Revol. cordis	(0,66 Sec.)	= 100
Pause	(0,3 „)	= 45,4
Systole	(0,23 „)	= 34,8
Präsystole	(0,13 „)	= 19,7.

Wir kommen nun zur Besprechung der 2 Mitralinsufficienzfälle mit nicht vergrössertem Herzen.

Fall 36. R., 19jähr. Mädchen, mittelgross. Vor 2 Jahren Gelenkrheumatismus. Vor 2 Wochen erkrankte sie wieder an starken Schmerzen im rechten Fussgelenk, dieses schwoll an und wurde roth. Herzklopfen hat Pat. seit einem Anfalle von Rheumatismus. Cor. Spitzenstoss im V. I.-R. an der Mamillarlinie. Grenzen: l. — Fingerbreit medial der Mamillarlinie; o. — oberer Rand der 4. Rippe; r. — rechter Sternalrand. Systolisches Geräusch über der Spitze, accentuirter II. Pulmonalton. Puls ziemlich kräftig, voll, 70 in der Minute.

Diagnose: Mitralinsufficienz.

Das Elektrocardiogramm zeigt:

A = 1,5 mm	Revol. cordis = 0,9 Sec.
J = 6 „	Präsystole = 0,12 „
Ja = 0 „	Systole = 0,27 „
Jp = 0 „	Pause = 0,5 „
F = 2 „	

Fall 37. S., 33jähr. kräftige Frau. Seit 2 Jahren leidet sie an Herzklopfen,



Druckgefühl auf der Brust. Seit 7. 7. 09 etwa Gelenkrheumatismus. Cor. Spitzenstoss im V. I.-R. innerhalb der Mamillarlinie. Grenzen: nach links und rechts nicht verbreitert. Ueber der Spitze ein deutliches systolisches Geräusch. II. Pulmonalton accentuirt. Auch über den anderen Klappen hört man systolische Geräusche. Puls ziemlich kräftig, regelmässig, 72 in der Minute.

Diagnose: Mitralinsufficienz.

Das Elektrocardiogramm zeigt:

A = 0,5 mm		Revol. cordis	= 0,83 Sec.
J = 5,5 „		Präsystole	= 0,14 „
Ja = 0 „		Systole	= 0,26 „
Jp = 0 „		Pause	= 0,43 „
F = 1,5 „			

In diesen 2 Fällen von Mitralinsufficienz zeigt das Elektrocardiogramm keine Abweichung von der Norm. Wie wir schon oben auseinandergesetzt haben, steht dies im Zusammenhang mit den normalen Herzgrenzen und der Abwesenheit von der Mitralconfiguration des Herzens bei diesen Patienten. Es ist ja überhaupt selbstverständlich, wie schon Kraus und Nicolai 1907 ausgeführt haben, dass ein Klappenfehler an sich keine Veränderung des Elektrocardiogramms zur Folge haben kann, sondern dass hierfür eine secundäre Veränderung des Herzmuskels (Hypertrophie, Dilatation, Verlagerung etc.) nothwendig ist.

3. Aorteninsufficienz.

Von den 16 Aorteninsufficienzfällen werde ich nur einen Fall (No. 53) besonders betrachten und zwar deswegen, weil dieses Elektrocardiogramm von einem anämischen Patienten mit sehr schwachem Herzen stammt, der ausser Aorteninsufficienz noch die Banti'sche Krankheit hatte.

Fall 38. V., 37jähr. Invalide, Gewicht 63 kg. Ende der achtziger Jahre Gelenkrheumatismus; seitdem hatte er mehrere Anfälle von Rheumatismus gehabt, die ihn zum Invaliden machten. Cor. Spitzenstoss im VI. I.-R. in der Mamillarlinie, stark hebend, deutlich sichtbar. Grenzen: l. — Spitzenstoss; o. — oberer Rand der 4. Rippe; r. — rechter Sternalrand. Charakteristisches diastolisches Geräusch über dem Sternum in Höhe der 3. Rippe hörbar. Pulsus celer et altus, 74 in der Minute. Capillarpuls.

Diagnose: Aorteninsufficienz.

Das Elektrocardiogramm zeigt (s. Taf. X, Fig. 11):

A = 2 mm		Revol. cordis	= 0,79 Sec.
J = 20 „		Präsystole	= 0,12 „
Ja = 0 „		Systole	= 0,29 „
Jp = 0 „		Pause	= 0,38 „
F = 3 „			

Die Curve ist aufgesplittert.

Fall 39. K., 44jähr. Metallarbeiter, mittelgross, Gewicht 78 kg. Vor 2 Jahren Gelenkrheumatismus. Seit Weihnachten 1908 empfindet Pat. Luftmangel in geringem Grade; seit 3 Monaten Schmerzen in der Herzgegend. Cor. Spitzenstoss im V. I.-R. $1/_2$ cm ausserhalb der Mamillarlinie, stark hebend. Fühlbare Pulsation der Herzgegend. Grenzen: l. — Spitzenstoss; o. — 3. Rippe; r. — rechter Sternalrand. Ueber dem ganzen Herzen, besonders im rechten und linken II. I.-R. ein diastolisches Geräusch von giessendem und rauschendem Charakter. Das Geräusch ist auch über den Carotiden und der Brachialis hörbar. Die aufgelegte Hand empfindet das Geräusch als Schwirren. Pulsus celer et altus, 75 in der Minute. Blutdruck 250/100.

Diagnose: Aorteninsufficienz.



Das Elektrocardiogramm zeigt (s. Taf. X, Fig. 12):

A = 0 mm	Revol. cordis	= 0,8 Sec.
J = 20 „	Präsystole	= ? „
Ja = 2 „	Systole	= 0,32 „
Jp = 0 „	Pause	= ? „
F = 1,25 „		

Die Curve ist aufgesplittert.

Fall 40. M., 58jähr. Mann, Gewicht 66,5 kg. 1884 Lues, 1891 Gelenkrheumatismus. Seit 1906 grosse Schwäche, Ohnmachten, Herzbeschwerden. Cor. Spitzenstoss im VI. I.-R., stark hebend in der Mamillarlinie. Grenzen: l. — Spitzenstoss; o. — oberer Rand der 3. Rippe; — r. — 2 Querfinger den rechten Rand des Sternums überschreitend. Ueber der Aorta ein diastolisches Geräusch, das auch über anderen Ostien etwas leiser hörbar ist. Pulsus celer et altus, 90 in der Minute. Blutdruck 162/74.

Diagnose: Aorteninsufficienz.

Das Elektrocardiogramm zeigt (s. Taf. XI, Fig. 13):

A = 2,75 mm	Revol. cordis	= 0,68 Sec.
J = 18 „	Präsystole	= 0,12 „
Ja = 2 „	Systole	= 0,24 „
Jp = 0 „	Pause	= 0,32 „
F = 3 „		

Fall 41. S., 53jähr. Kellner, gross, kräftig, Gewicht 80 kg. Leidet an Aneurysma art. anonymae multif., dessen Symptomatologie wir hier übergehen. Cor. l. — 1 Querfingerbreit ausserhalb der Mamillarlinie; o. — oberer Rand der 3. Rippe; r. — rechter Sternalrand. Ueber allen Ostien ein rauhes systolisches Geräusch; daneben ein von der Aorta ausgehendes giessendes diastolisches Geräusch. Pulsus celer et altus, 76 in der Minute.

Diagnose: Aneurysma art. anonym. multif. Aorteninsufficienz.

Das Elektrocardiogramm zeigt (s. Taf. XI, Fig. 14):

A = 1 mm	Revol. cordis	= 0,8 Sec.
J = 17 „	Präsystole	= 0,12 „
Ja = 0 „	Systole	= 0,34 „
Jp = 0 „	Pause	= 0,34 „
F = 3,5 „		

Die Curve ist etwas aufgesplittert.

Fall 42. E., 25jähr. Kaufmann, klagt über Drücken in der Herzgegend und Herzklopfen. Cor. Vergrösserung nach links. Diastolisches Geräusch über der Aorta. Pulsus celer et altus, 104 in der Minute.

Diagnose: Aorteninsufficienz.

Das Elektrocardiogramm zeigt (s. Taf. XI, Fig. 15):

A = 2 mm	Revol. cordis	= 0,56 Sec.
J = 16 „	Präsystole	= 0,07 „
Ja = 0 „	Systole	= 0,23 „
Jp = 4,5 „	Pause	= 0,26 „
F = 6 „		

Während der Einathmung wird die Zacke J = 9, die Zacke Jp = 3,5 und die Zacke F = 4,5.

Fall 43. K., 29jähr. nicht sehr grosser Mann, Gewicht 59,5 kg, leidet an Tabes dorsalis. Klagt über Herzklopfen. Cor. Spitzenstoss im VI. I.-R. hebend, 1 Querfinger ausserhalb der Mamillarlinie. Grenzen: l. — 2 Fingerbreit ausserhalb der Mamillarlinie; o. — oberer Rand der 4. Rippe; r. — linker Sternalrand. Diastolisches Geräusch über der Aorta, sonst ohne Beschwerden. Pulsus celer et altus, 98 in der Minute.



Diagnose: Aorteninsufficienz. Tabes dorsalis.

Das Elektrocardiogramm zeigt:

A = 2 mm	Revol. cordis = 0,61 Sec.
J = 28,5 „	Präsystole = 0,08 „
Ja = 2,5 „	Systole = 0,24 „
Jp = 0 „	Pause = 0,29 „
F = 1 „	

Fall 44. B., 45jähr. Ingenieur, mittelgross, Gewicht 64,5 kg. Leidet seit 4 Jahren an Herzbeschwerden, indem ihm beim angestrengten Gehen die Luft knapp wird und Stiche in der Herzgegend auftreten. Im März 1909 bekam Pat. Oedeme der Füsse. Lues vor 20 Jahren. Cor. Spitzenstoss im V. I.-R. in der Mamillarlinie. Grenzen: l. — 1 Querfinger ausserhalb der Mamillarlinie; o. — oberer Rand der 4. Rippe; r. — rechter Sternalrand. Diastolisches Geräusch über der Aorta; sonst ohne Beschwerden. Arterienwand etwas rigid. Puls beschleunigt, 100 in der Minute, etwas celer et altus. Blutdruck 190/120.

Diagnose: Aorteninsufficienz. Myocarditis. Geringe Arteriosklerose.

Das Elektrocardiogramm zeigt:

A = 2 mm	Revol. cordis = 0,6 Sec.
J = 16 „	Präsystole = 0,13 „
Ja = 0 „	Systole = 0,27 „
Jp = 1,25 „	Pause = 0,2 „
F = --1,5 „	

Fall 45. K., 41jähr. mittelgrosse Frau, klagt über Athemnoth beim Treppensteigen; seit 4 Wochen liegt sie zu Bett. Cor. Spitzenstoss diffus fühlbar im VI. I.-R. bis zur vorderen Axillarlinie reichend. Grenzen: l. — Fingerbreit medial der vorderen Axillarlinie; o. — oberer Rand der 3. Rippe; r. — rechter Sternalrand. Statt des II. Tones ein ausgedehntes diastolisches Geräusch, das am lautesten über der Aorta zu hören ist, in der Gegend des 3. Rippenansatzes auf dem Sternum. Leiseres systolisches Geräusch über der Basis cordis. Pulsus celer et altus, 110 in der Minute.

Diagnose: Aorteninsufficienz.

Das Elektrocardiogramm zeigt:

A = 1 mm	Revol. cordis = 0,52 Sec.
J = 16 „	Präsystole = 0,12 „
Ja = 0 „	Systole = 0,23 „
Jp = 1 „	Pause = 0,17 „
F = 2 „	

Die ganze Curve ist etwas aufgesplittert.

Fall 46. S., 28jähr. mittelgrosser Mann, Gewicht 68 kg. Mit 16 Jahren hatte er Gelenkrheumatismus. Seitdem leidet der Pat. von Zeit zu Zeit an Anfällen von Herzklopfen und Angstgefühl. Cor. Spitzenstoss im VI. I.-R., 2 cm ausserhalb der Mamillarlinie, stark hebend. Deutliche Pulsation der ganzen Herzgegend. Grenzen: l. — Spitzenstoss; o. — oberer Rand der 3. Rippe; r. — 2 cm ausserhalb des rechten Sternalrandes. Lautes diastolisches Geräusch über der Aorta, Pulsus celer et altus, 106 in der Minute. Blutdruck 250/130.

Diagnose: Aorteninsufficienz.

Das Elektrocardiogramm zeigt:

A = 1,5 mm	Revol. cordis = 0,56 Sec.
J = 11 „	Präsystole = 0,14 „
Ja = 0,5 „	Systole = 0,18 „
Jp = 0,5 „	Pause = 0,24 „
F = 2,25 „	

Die ganze Curve ist aufgesplittert.

Fall 47. S., 57jähr. mittelgrosser Schuhmacher, Gew. 86 kg. Mit 18 Jahren Typhus. 1904 lag Pat. in der Charité wegen „Reissens“ in den Gelenken; die Kniegelenke sollen geschwollen gewesen sein. Seit 3 Jahren fühlte er beim Laufen und bei der Arbeit Luftmangel und Herzklopfen, manchmal auch Angstgefühl in der Herzgegend. Cor ist sehr stark nach links und etwas nach rechts verbreitert. Ueber der Aorta ein lautes diastolisches Geräusch von musikalischem Charakter hörbar. Pulsus celer et altus, 80 in der Minute.

Diagnose: Aorteninsufficienz.

Das Elektrocardiogramm zeigt:

A	= 2 mm	Revol. cordis	= 0,75 Sec.
J	= 14 „	Präsystole	= 0,11 „
Ja	= 0 „	Systole	= 0,28 „
Jp	= 5 „	Pause	= 0,36 „
F	= 4 „		

Fall 48. G., 33jähr. Schriftsetzer, leidet seit $1^1/_2$ Jahren an Kopfschmerzen. Vor 10 Jahren Gelenkrheumatismus. Cor. Spitzenstoss in der Mamillarlinie, hebend. Diastolisches Geräusch über der Spitze und oben über dem Sternum, daneben ein systolisches Geräusch. Pulsus celer et altus, 70 in der Minute.

Diagnose: Aorteninsufficienz.

Das Elektrocardiogramm zeigt:

A	= 0,5 mm	Revol. cordis	= 0,87 Sec.
J	= 12 „	Präsystole	= 0,16 „
Ja	= 0 „	Systole	= 0,32 „
Jp	= 0 „	Pause	= 0,39 „
F	= 1,5 „		

Die Curve ist aufgesplittert.

Fall 49. S., 47jähr. Frau. Herzleidend seit 1904; damals bekam die Pat. plötzlich Herzklopfen, Athemnoth, Angstgefühl. 1908 Husten mit roth gefärbtem Sputum. April 1909 schwollen langsam die unteren Extremitäten an; der Bauch nahm an Umfang zu. Cor. Spitzenstoss $2^1/_2$ cm ausserhalb der Mamillarlinie. Grenzen: r. — 1 cm rechts vom rechten Sternalrande; o. — oberer Rand der 4. Rippe; von da ab geht die Dämpfung in eine fast horizontale Linie nach aussen, biegt dann in einem nach aussen convexen Bogen um und geht 2 cm ausserhalb der Mamillarlinie senkrecht herab. An der Spitze ein systolisches Geräusch und leiser 2. Ton. An der Basis ein diastolisches Geräusch, besonders deutlich über der Aorta hörbar. Pulsus celer et altus, 96 in der Minute.

Diagnose: Aorteninsufficienz. Dilatatio cordis.

Das Elektrocardiogramm zeigt:

A	= 0,5 mm	Revol. cordis	= 0,63 Sec.
J	= 11 „	Präsystole	= 0,14 „
Ja	= 0 „	Systole	= 0,24 „
Jp	= 0 „	Pause	= 0,27 „
F	= 0,5 „		

Fall 50. F., 73jähr. kleine Frau, Gewicht 39,7 kg. Hat Herzklopfen, bisweilen Athemnoth. Cor. Spitzenstoss im V. I.-R. in der Mamillarlinie. Grenzen: l. — Mamillarlinie; o. — 4. Rippe; r. — Mitte des Sternums. Lautes diastolisches Geräusch an der Basis des Sternums, das nach der Spitze zu immer schwächer wird. Pulsus angedeutet celer et altus, 72 in der Minute. Arterien rigide.

Diagnose: Aorteninsufficienz. Arteriosklerose.

Das Elektrocardiogramm zeigt:

A	= 0,5 mm	Revol. cordis	= 0,84 Sec.
J	= 9 „	Präsystole	= 0,08 „
Ja	= 0 „	Systole	= 0,3 „
Jp	= 0,5 „	Pause	= 0,42 „
F	= —3 „		



Fall 51. H., 27jähr. mittelgrosser Arbeiter, Gewicht 56 kg. 1908 Schlaganfall. Seit einem Jahre fühlt der Pat., dass ihm das Herz stärker schlägt; vereinzelt will Pat. Stiche in der Herzgegend gehabt haben. Seit December öfters Anschwellung beider Beine. Cor. Spitzenstoss ist hebend, im VI. I.-R. sichtbar. Grenzen: l. — 1 Querfinger ausserhalb der Mamillarlinie; o. — unterer Rand der 3. Rippe; r. — rechter Sternalrand. Ueber der Aorta ein diastolisches giessendes Geräusch; die anderen Töne werden von dem Geräusche verdeckt. Punctum maximum dieses Geräusches ist über der Aorta. Puls celer und altus, 96 in der Minute.

Diagnose: Aorteninsufficienz.

Das Elektrocardiogramm zeigt:

A = 3,5 mm	Revol. cordis = 0,62 Sec.
J = 8,5 „	Präsystole = 0,09 „
Ja = 0 „	Systole = 0,22 „
Jp = 4 „	Pause = 0,31 „
F = 0,5 „	

Fall 52. N., 38jähr. mittelgrosser Mann, Gewicht 60 kg. 1894 Lues, Urethritis. Jetzt Tabes dorsalis. Hat keine besonderen Herzbeschwerden. Cor. Spitzenstoss im V. I.-R., stark hebend in der Mamillarlinie. Grenzen: l. — Spitzenstoss; o. — oberer Rand der 3. Rippe; r. — die Dämpfung überragt etwas den Sternalrand. Ueber der Aorta hört man ein lautes diastolisches Geräusch von giessendem Charakter. Dasselbe Geräusch ist auch über der Pulmonalis hörbar. Arterien, stark pulsirende Carotiden, deutlich sichtbar. Pulsus altus et celer, 100 in der Minute.

Diagnose: Aorteninsufficienz.

Das Elekrocardiogramm zeigt:

A = 2 mm	Revol. cordis = 0,6 Sec.
J = 8 „	Präsystole = 0,1 „
Ja = 0 „	Systole = 0,2 „
Jp = 2,5 „	Pause = 0,3 „
F = 2,5 „	

Die ganze Curve ist stark aufgesplittert.

In der Tabelle III sind die Ordinatenzahlen sowie die Zeiten der Revolutio cordis mit ihren verschiedenen Phasen von den 15 Fällen mit Aorteninsufficienz zusammengestellt.

Tabelle III.

Lfd. No.	A	J	Ja	Jp	F	Revol. cord.	Prä-systole	Systole	Pause
38	2	20	0	0	3	0,79	0,12	0,29	0,38
39	0	20	2	0	1,25	0,8	?	0,32	?
40	2,75	18	2	0	3	0,68	0,12	0,24	0,32
41	1	17	0	0	3,5	0,8	0,12	0,34	0,34
42	2	16	0	4,5	6	0,56	0,07	0,23	0,26
43	2	28,5	2,5	0	1	0,61	0,08	0,24	0,29
44	2	16	0	1,25	— 1,5	0,6	0,13	0,27	0,2
45	1	16	0	1	2	0,52	0,12	0,23	0,17
46	1,5	11	0,5	0,5	2,25	0,56	0,14	0,18	0,24
47	2	14	0	5	4	0,75	0,11	0,28	0,36
48	0,5	12	0	0	1,5	0,87	0,16	0,32	0,39
49	0,5	11	0	0	0,5	0,63	0,14	0,24	0,27
50	0,5	9	0	0,5	— 3	0,84	0,08	0,3	0,42
51	3,5	8,5	0	4	0,5	0,62	0,09	0,22	0,31
52	2	8	0	2,5	2,5	0,6	0,1	0,2	0,9
	1,55	15	0,47	1,3	1,8	0,68	0,11	0,27	0,3

Wenn wir die mittleren Höhen der Ordinaten mit einander vergleichen und die Zacke J = 100 setzen, so bekommen wir folgende Zahlen:

J = 100
F = 12
A = 10
Jp = 9
Ja = 3.

Aus diesen Zahlen geht hervor, dass die F-Zacke ca. 12 pCt., die A-Zacke — 10 pCt. und die Jp-Zacke — 11 pCt. der Höhe der J-Zacke bilden. Die im Verhältniss zu den anderen Zacken sehr grosse J-Zacke wird durch die Vergrösserung speciell der linken Kammer (bei Aorteninsufficienz) erklärt.

Wenn wir die verschiedenen Phasen der Herzrevolution miteinander vergleichen, bei der Annahme der ganzen Herzrevolutionszeit gleich 100, so bekommen wir Folgendes:

Revol. cordis	(0,68 Sec.)	= 100
Pause	(0,3 „)	= 44
Systole	(0,27 „)	= 40
Präsystole	(0,11 „)	= 16.

Fall No. 53 ist die bisher nicht besprochene mit Banti'scher Krankheit complicirte Aorteninsufficienz.

Fall 53. Z., 27jähr. Handlungsgehülfe, mittelgross, Gewicht 58,5 kg. Mit 15 Jahren Gelenkrheumatismus. Vor $2^1/_2$ Jahren wurde beim Pat. ein Herzfehler festgestellt. Pat. leidet an Morbus Banti und hat folgenden Blutbefund: 47 pCt. Hb., 3650000 rothe und 3120 weisse Blutkörperchen, relative Lymphocytose. Cor. Spitzenstoss im VI. I.-R. sichtbar, hebend, in der Mamillarlinie. Grenzen: l. — 1 Querfinger ausserhalb der Mamillarlinie; o. — 3. Rippe; r. — rechter Sternalrand. Ueber der Aorta ein giessendes diastolisches Geräusch. II. Pulmonalton accentuirt. Die übrigen Töne leise, rein. Puls sehr schwach. Puls regelmässig, 86—88 in der Minute. Blutdruck 124/74.

Diagnose: Aorteninsufficienz. Morbus Banti.

Das Elektrocardiogramm zeigt:

A	= 0 mm	Revol. cordis	= 0,69 Sec.
J	= 7 „	Präsystole	= ? „
Ja	= 0 „	Systole	= 0,27 „
Jp	= 0 „	Pause	= ? „
F	= 0,5 „		

Es ist ohne Weiteres aus diesem Elektrocardiogramm klar, dass es sich um ein sehr schwaches Herz handelt, da nämlich die F-Zacke nur 0,5 mm hoch ist und die A-Zacke ganz und gar fehlt.

In den obigen Angaben findet sich das thatsächliche Material, das wir über reine Herzfehler besitzen. Wir können es folgendermaassen zusammenfassen:

Zusammenfassung der Resultate über reine Herzfehler.

1. Für Mitralstenose ist die hohe A- und F-Zacke neben der im Verhältniss zu den anderen Herzfehlern kleinen J-Zacke charakteristisch.

2. Für Mitralinsufficienz ist die tiefgehende Jp-Zacke und die kleine A-Zacke neben der mittelgrossen J-Zacke charakteristisch.



3. Für Aorteninsufficienz ist charakteristisch die sehr hohe J-Zacke neben den sehr kleinen A- und F-Zacken. Ausserdem dauert bei Aorteninsufficienz die Systole länger als bei den anderen Herzfehlern; sie ist nämlich gleich $^2/_5$ der Revol. cordis. Die Präsystole ist merklich kürzer bei Aorteninsufficienz als bei den anderen Herzfehlern.

Um die Differenzen in der Höhe der einzelnen Zacken, sowie die zeitlichen Differenzen bei diesen Herzfehlerkranken anschaulicher zu machen, sind die Mittelzahlen der Tabellen I—III in folgender Tabelle zusammengestellt und durch Schemata erläutert:

Tabelle IV.

	A	J	Ja	Jp	F	Revol. cord.	Prä-systole	Systole	Pause
Mitralstenose	3,1	5,2	0,1	2,1	3,2	0,67	0,13	0,24	0,3
Mitralinsufficienz	1,4	6,3	0,1	4,8	2,4	0,66	0,13	0,23	0,3
Aorteninsufficienz	1,6	15,0	0,5	1,3	1,8	0,68	0,11	0,27	0,3

Nach diesen Zahlen sind die umstehenden 3 Schemata gezeichnet.

Wenn wir die J-Zacke bei Aorteninsufficienz mit 100 bezeichnen, so bekommen wir für andere Zacken bei Aorteninsufficienz sowie auch bei Mitralstenose und -insufficienz folgende Procentzahlen:

	Mitralstenose	Mitralinsufficienz	Aorteninsufficienz
J	35	42	100
A	20	9	12
F	21	16	10
Jp	14	32	9
Ja	0,5	0,6	3

Was die vergleichende Untersuchung der Dauer der Zeit der Revol. cordis und ihrer verschiedenen Phasen in unseren Fällen von Herzfehlern anbetrifft, so hat sich ergeben, dass die Zeiten fast völlig gleich sind.

Im Einzelnen waren die Zahlen folgende:

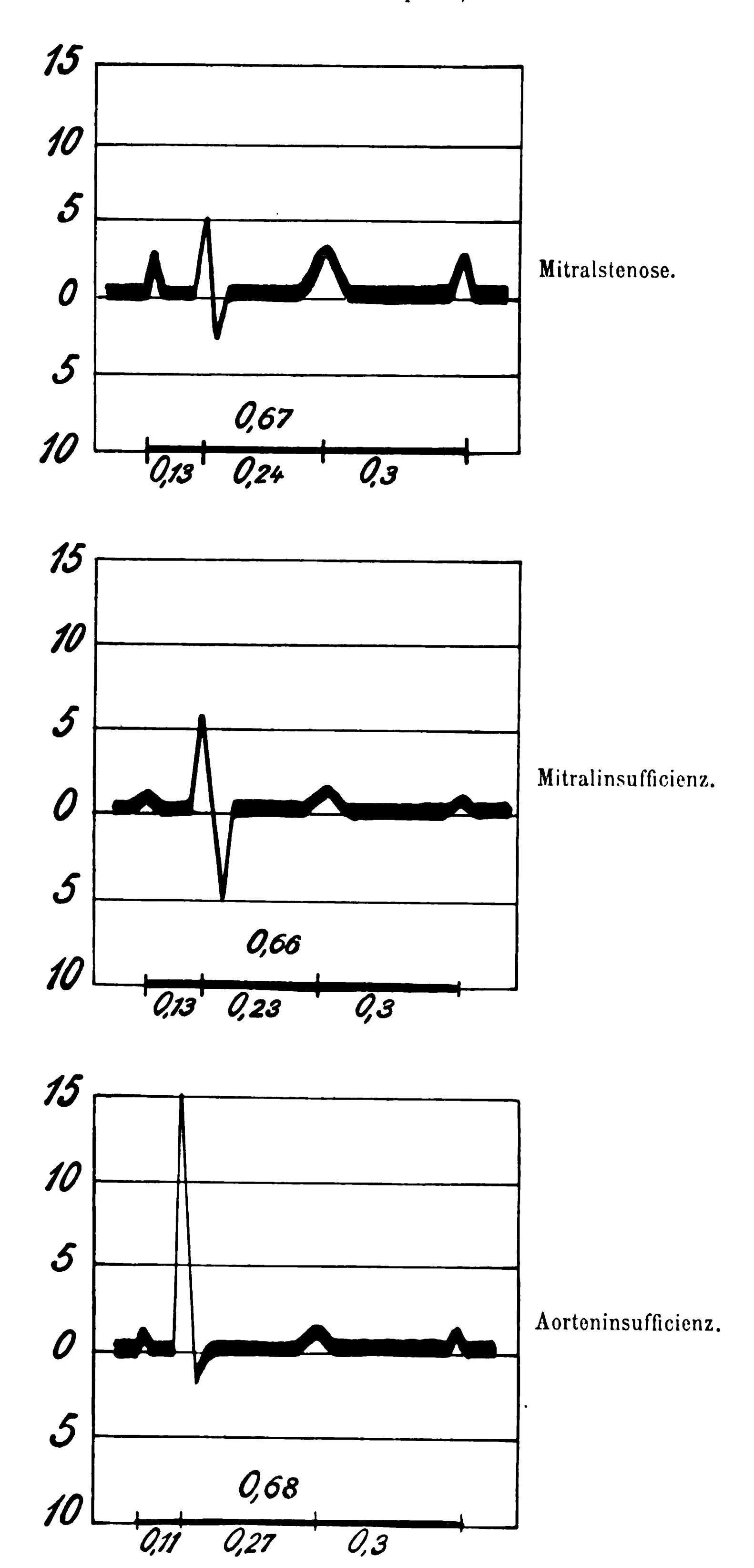
1. Revol. cordis

a) Aorteninsufficienz = 0,68 Secunden
b) Mitralstenose = 0,67 „
c) Mitralinsufficienz = 0,66 „

2. Die verschiedenen Phasen dauern:

		Sec.	In Procenten der ganzen Revol. cordis (s. oben) für jeden Herzfehler berechnet
Präsystole	a) Mitralstenose	0,13	19
	b) Mitralinsufficienz	0,13	20
	c) Aorteninsufficienz	0,11	16
Systole	a) Mitralstenose	0,24	36
	b) Mitralinsufficienz	0,23	35
	c) Aorteninsufficienz	0,27	40
Pause	a) Mitralstenose	0,3	45
	b) Mitralinsufficienz	0,3	45
	c) Aorteninsufficienz	0,3	44




15
10
5
0
5
10
0,67
0,13
0,24
0,3
Mitralstenose.
15
10
5
0
5
10
0,66
0,13
0,23
0,3
Mitralinsufficienz.
15
10
5
0
5
10
0,68
0,11
0,27
0,3
Aorteninsufficienz.

Folglich dauert im Verhältniss zur Dauer der Revol. cordis die Präsystole am längsten — bei Mitralinsufficienz, die Systole — bei Aorteninsufficienz und die Pause bei Mitralinsufficienz. Es ist interessant, zu bemerken, dass bei verschiedenen Herzfehlerkranken die Pause (mittlere Zeit) immer dieselbe Zeit = 0,3 Sec. dauert.

II. Combinirte Herzfehler.

Im Ganzen haben wir nur von 8 Kranken mit verschiedener Combination der Klappenfehler das Elektrocardiogramm aufgenommen. Deswegen sind wir auch nicht in der Lage, irgend welche Schlüsse aus diesen Elektrocardiogrammen zu ziehen, führen sie vielmehr nur als Anhang zu den nicht combinirten Klappenfehlern an und werden kurz das Elektrocardiogramm nach jedem Falle besprechen.

1. Mitralstenose und Mitralinsufficienz.

Fall 54. R., 43jähr. Frau. Seit dem 22. Lebensjahre leidet sie oft an rheumatischen Beschwerden. Im vorigen Jahre ist sie in der Nervenklinik wegen Lues cerebri mit Einspritzungen behandelt worden. Pat. hat keine Herzbeschwerden. Cor. Spitzenstoss im V. I.-R. innerhalb der Mamillarlinie. Grenzen: l. — fingerbreit medial der Mamillarlinie; o. — oberer Rand der 4. Rippe; r. — rechter Sternalrand. Systolisches und diastolisches Geräusch über der Spitze, accentuirter II. Pulmonalton. Puls ziemlich kräftig, regelmässig, 112 in der Minute.

Diagnose: Mitralinsufficienz und -stenose (Taf. XI, Fig. 16):

Das Elektrocardiogramm zeigt:

A = 2 mm	Revol. cordis	= 0,52 Sec.
J = 11 „	Präsystole	= 0,11 „
Ja = 0 „	Systole	= 0,2 „
Jp = 0 „	Pause	= 0,21 „
F = 4 „		

Das Elektrocardiogramm in diesem Falle sieht wie ein normales aus; nur ist die Curve aufgesplittert.

Fall 55. R., 51jähr. Schneider; mittelgross; Gewicht 60,5 kg. 1873 Gelenkrheumatismus, welcher sich nochmals im Jahre 1881/82 wiederholte. Pat. klagt jetzt über Schmerzen in der Herzgegend, Beklemmung, Mattigkeit. Cor. Spitzenstoss in der Mamillarlinie im V. I.-R. Grenzen: l. — in der Mamillarlinie; o. — unterer Rand der 3. Rippe; r. — Mitte des Sternums. Präsystolisches und systolisches Geräusch über der Spitze. Puls regelmässig, 120 in der Minute. Arterien geschlängelt, rigide.

Diagnose: Mitralinsufficienz und -stenose. Arteriosklerose.

Das Elektrocardiogramm zeigt (s. Taf. XI, Fig. 17):

A = 3 mm	Revol. cordis	= 0,5 Sec.
J = 18 „	Präsystole	= 0,083 „
Ja = 0,5 „	Systole	= 0,21 „
Jp = 2 „	Pause	= 0,027 „
F = 4 „		

In diesem Falle ist die sehr hohe J-Zacke als Ausdruck einer Arteriosklerose zu betrachten. Aus den anderen Zacken ist es schwer, sichere Folgerungen zu ziehen.

Fall 56. G., 20jähr. grosses Mädchen. Vor 5 Jahren Gelenkrheumatismus; darnach Herzklopfen, Schmerzen in der Herzgegend, Athemnoth. Pat. ist etwas cyanotisch. Cor. Deutliches Pulsiren des Spitzenstosses im V. I.-R., der Spitzenstoss



ist bis zur vorderen Axillarlinie hin zu tasten. Grenzen: l. — fingerbreit links von der Mamillarlinie; o. — bis zum oberen Rande der 3. Rippe; r. — fingerbreit lateral vom rechten Sternalrande. Ueber der Spitze starkes systolisches und ein diastolisches Geräusch; über den anderen Klappen hört man unbestimmte leise Geräusche. Puls ist sehr arhythmisch, 80 in der Minute.

Diagnose: Mitralinsufficienz und -stenose. Arhythmia vera.

Das Elektrocardiogramm zeigt (s. Taf. XI, Fig. 18):

A	= ? mm		Revol. cordis	= 0,5 Sec.
J	= 3,5 „		Präsystole	= ? „
Ja	= 0 „		Systole	= ? „
Jp	= 0—2 „		Pause	= ? „
F	= ? „			

Die Arhythmie erlaubt in diesem Falle kaum, etwas Bestimmtes über die verschiedenen Zacken zu sagen; manche Revol. cordis zeigen die J- und Jp-Zacken, die für die Mitralinsufficienz charakteristisch sind.

2. Aorteninsufficienz und Mitralstenose.

Fall 57. F., 36jähr. Frau; ziemlich kleine, schwächliche Person. Die Rheumatismusanfälle reichen 10 Jahre zurück. Seit Frühjahr 1908 empfindet Pat. Athemnoth und Herzklopfen beim Treppensteigen und Laufen. Seit October 1908 wird der Leib dicker und Pat. bekommt auch Schwellung der Beine. Cor. Spitzenstoss im V.I.-R., die Mamillarlinie etwas überschreitend, nicht hebend. Grenzen: l. — über die Mamillarlinie etwas hinausgehend; o. — 3. Rippe; r. — den rechten Sternalrand um 1 Querfinger überschreitend. Präsystolisches Geräusch über der Mitralis; diastolisches Geräusch über der Aorta; II. Pulmonalton accentuirt. Puls klein, arhythmisch, 100 in der Minute.

Diagnose: Aorteninsufficienz und Mitralstenose.

Das Elektrocardiogramm zeigt (s. Taf. XI, Fig. 19):

A	= ? mm		Revol. cordis	= 0,61 Sec.
J	= 4,5 „		Präsystole	= ? „
Ja	= 0 „		Systole	= ? „
Jp	= 7,5 „		Pause	= ? „
F	= ? „			

Dieses Elektrocardiagramm zeigt eine Jp-Zacke, die höchst charakteristisch für die Mitralinsufficienz ist, dagegen finden wir nichts, was für die Aorteninsufficienz charakteristisch wäre. Die ganze Curve ist ausserdem aufgesplittert.

3. Aorteninsufficienz und Mitralinsufficienz mit Pericarditis.

Fall 58. W., 14jähr. stark abgemagerter Knabe; Gewicht 30 kg. April 1909 Gelenkrheumatismus; im Juni hörten die Schmerzen auf, so dass der Pat. aufstehen konnte. Bald darauf starkes Herzklopfen und Luftmangel bei der Bewegung. Jetzt hat Pat. ausserdem Stiche in der Herzgegend, manchmal Athemnoth. Cor. Spitzenstoss in der vorderen Axillarlinie fühlbar und deutlich hebend sichtbar; die ganze Herzgegend pulsirt. Dämpfung nach links und rechts vergrössert, besonders nach links. Von der Mitte des Sternums nach links und rechts geht die Dämpfung über der 4. Rippe links bis 3 Querfinger ausserhalb der Linea mamillaris, rechts 2 Querfinger auswärts vom rechten Sternalrand in die Leberdämpfung übergehend. Diastolisches Geräusch über der Aorta; systolisches Geräusch über der Spitze. II. Pulmonalton accentuirt. Puls ist klein, regelmässig, 150 in der Minute. Der Pat. ist nach 3 Tagen (nach der Elektrocardiogrammaufnahme) gestorben. Die Section ergab: Cor



bovinum. Pericarditis adhaesiva. Endocarditis ad valvulas Aortae valvulamque mitralem.

Das Elektrocardiogramm zeigt (s. Taf. XI, Fig. 20):

A = 0 mm		Revol. cordis = 0,385 Sec.	
J = 6 „		Präsystole — ? „	
Ja = 0 „		Systole = ? „	
Jp = 2 „		Pause = ? „	
F = 0 „			

Aus diesem Elektrocardiogramm kann man keine Schlussfolgerungen auf die Art des Herzfehlers ziehen.

Fall 59. K., $13^1/_2$jähr. kleines schwächliches Mädchen. Vor 2 Jahren hatte sie Gelenkrheumatismus gehabt. Danach war sie beim Laufen, Treppensteigen sehr kurzathmig, litt sehr an Herzklopfen. Vor $^3/_4$ Jahren hatte sie Rippenfellentzündung. Seit 4 Wochen klagt sie über Schmerzen in den Füssen, die vor 2 Wochen sehr angeschwollen sind: vor 6 Tagen fing der Leib an anzuschwellen. Cor. Spitzenstoss verbreitert bis zur vorderen Axillarlinie im VI. I.-R., stark hebend. Grenzen: l. — vordere Axillarlinie; o. — oberer Rand der 3. Rippe; r. — stark fingerbreit lateral vom rechten Sternalrand. Ueber allen Klappen systolische und diastolische Geräusche. Das Röntgenbild bestätigt die erhebliche Vergrösserung nach rechts und links, und zeigt nach links oben eine Ausziehung. Puls ist nicht sehr klein, aber frequent, 116—120 in der Minute.

Diagnose: Aorten- und Mitralinsufficienz. Pericarditis adhaesiva.

Das Elektrocardiogramm zeigt (s. Taf. XI, Fig. 21):

A = 2 mm	Revol. cordis = 0,51 Sec.
J = 5 „	Präsystole = 0,11 „
Ja = 21 „	Systole = 0,19 „
Jp = 0 „	Pause = 0,21 „
F = 3 „	

Aus diesem Elektrocardiogramm lässt sich die Mitralinsufficienz aus der tiefgehenden Jp-Zacke erkennen; dagegen ist die Aorteninsufficienz nicht zu erkennen.

4. Aorteninsufficienz, Mitralinsufficienz und Mitralstenose.

Fall 60. L., 31jähr. Ingenieur; gross. Pat. ist seit 10 Jahren herzleidend. Vor ein paar Tagen beim Baden erhielt der Pat. einen Anfall von Herzschwäche. Er wurde blau an den Extremitäten, bekam starkes Herzklopfen, Schwindel und Husten mit blutigem Auswurf. Pat. zeigt auch jetzt einen geringen Grad von Cyanose. Cor. Spitzenstoss im VI. I.-R. in der vorderen Axillarlinie hebend und verbreitert. Grenzen: l. — die vordere Axillarlinie; o. — 3. Rippe; r. — rechter Sternalrand. Ueber der Aorta ein diastolisches Geräusch. Pulsus celer et altus; es besteht Capillarpuls, ausserdem ein präsystolisch-systoliches Geräusch an der Herzspitze. Puls ist sehr frequent, 130 in der Minute, aber regelmässig.

Diagnose: Aorteninsufficienz, Mitralinsufficienz und Mitralstenose.

Das Elektrocardiogramm zeigt (s. Taf. XI, Fig. 22):

A (u. A_1) = 2 mm	Revol. cordis = 0,44 Sec.
J = 16 „	Präsystole = 0,15 „
Ja = 0 „	Systole = 0,21 „
Jp = 3(?) „	Pause = 0,08 „
F = 0,2 „	



Dieses Elektrocardiogramm ist interessant wegen der Verdoppelung der A-Zacke und der J- und Jp-Zacke. Die hohe J-Zacke könnte einer Aorteninsufficienz entsprechen.

5. Insufficientia V. tricuspidalis und Stenosis ost. ven. dextr.

Fall 61. H., 14jähr. Knabe, Gewicht 47 kg. 1906, 1907 und 1908 Anfälle von acutem Gelenkrheumatismus. Im October 1908 Athemnoth, viel Herzklopfen. Cor. Spitzenstoss liegt 2 Querfinger ausserhalb der Mamillarlinie im VI. I.-R., hebend. Besonders an der Basis ist ein Schwirren zu palpiren. Grenzen: l. — 3 Querfinger ausserhalb der Mamillarlinie; o. — 4. Rippe; r. — 1 Querfinger ausserhalb des rechten Sternalrandes. Ein lautes systolisches und etwas weniger ausgeprägtes diastolisches Geräusch am stärksten am Sternum rechts von der Linea mediana in der Höhe der 5. Rippe hörbar; diese Geräusche sind auch an der Spitze hörbar, aber etwas leiser. II. Pulmonalton accentuirt. Puls 100—120 in der Minute, irregulär. Blutdruck 150/100.

Diagnose: Insufficientia vulvulae tricuspidal. und Stenosis ost. ven. dextri. Arhythmia vera.

Das Elektrocardiogramm zeigt:

A	= 1 mm	Revol. cordis	= 0,57 Sec.
J	= 7 „	Präsystole	= 0,085 „
Ja	= 1,25 „	Systole	= 0,26 „
Jp	= 0 „	Pause	= 0,225 „
F	= 1 „		

In diesem Elektrocardiogramm ist die Ja-Zacke ziemlich ausgesprochen. Wir begnügen uns vorläufig nur mit der Constatirung dieser Thatsache.

III. Angeborene Herzfehler.

Fall 62. B., 21jähr. Mann. Herz „setzt“ von Kindheit an häufig aus. Eitriger und blutiger Auswurf. Pulmones ohne Befund. Cor. Vergrösserung nach links, besonders stark nach rechts. Ueber dem ganzen Thorax systolisches und präsystolisches Geräusch wahrnehmbar. Puls 80 in der Minute.

Diagnose: Communication der beiden Kammern (angeborener Herzfehler).

Das Elektrocardiogramm zeigt (s. Taf. XI, Fig. 24):

A	= 2,5 mm	Revol. cordis	= 0,76 Sec.
J	= 2,75 „	Präsystole	= 0,14 „
Ja	= 0 „	Systole	= 0,28 „
Jp	= 26 „	Pause	= 0,34 „
F	= 12 „		

Fall 63. W., 46jähr. schwächliche Frau. Zum ersten Male wurde sie im Jahre 1898 in die Charité aufgenommen. Damals wurde auch die Diagnose „Persistenz des Ductus arteriosus Botalli“ [1]) gestellt. Cor. l. — linke Mamillarlinie; o. — zeigt die Dämpfung einen 5—6 cm breiten Fortsatz, der dem I.—III. linken I.-R. angehört. Im Bereiche dieser Dämpfung fühlt man ein sehr starkes systolisches Schwirren, am deutlichsten im I. linken I.-R. Spitzenstoss im V. I.-R. in der Mamillarlinie, von mässiger Stärke; r. — rechter Sternalrand. Töne: Art. pulm. lautes systolisches Geräusch in die Diastole übergehend, daneben I. Ton; der II. Ton fehlt. Dasselbe Ge-

1) s. W. Zinn, Zur Diagnose der Persistenz des Ductus arteriosus Botalli. Berl. klin. Wochenschr. 1898. No. 20.



räusch aber schwächer ist auch über der Aorta und den Tricuspidal- und Mitralklappen hörbar; ausserdem zwei leise Töne. Puls 75 in der Minute.

Diagnose: Persistenz des Ductus arteriosus Botalli.

Das Elektrocardiogramm zeigt (s. Taf. XI, Fig. 25):

A	= 2,5 mm	Revol. cordis	= 0,81 Sec.
J	= 2 „	Präsystole	= 0,21 „
Ja	= 0 „	Systole	= 0,28 „
Jp	= 10 „	Pause	= 0,32 „
F	= 4,5 „		

In diesen beiden Fällen geht die Jp-Zacke tief nach unten; die F-Zacke ist hoch; die A-Zacke ist nicht gross und die J-Zacke ist ganz klein (im Vergleiche mit der Norm). Das Elektrocardiogramm erhält dadurch ein ganz besonderes Aussehen. Wenn diese Eigenthümlichkeit sich bei weiteren Untersuchungen als charakteristisch herausstellen sollte, so würde diese Untersuchungsmethode eine grosse Rolle bei der Feststellung der schwierigen Diagnose der angeborenen Klappenfehler spielen.

Trotzdem mir Prof. Nicolai mittheilte, dass er zwei weitere Fälle von angeborenen Herzfehlern gesehen hat, bei denen ein sehr ähnliches Elektrocardiogramm vorhanden war, niemals dagegen ein Elektrocardiogramm eines angeborenen Herzfehlers ohne sehr grosse Jp-Zacke, möchten wir mit der Verallgemeinerung dieses Befundes dennoch sehr vorsichtig sein, weil es schwer verständlich erscheint, warum gerade diese Herzfehler ein so sehr abweichendes Elektrocardiogramm aufweisen sollten.

Gerade hier wären möglichst zahlreiche weitere Untersuchungen sehr erwünscht.

Zum Schluss erlaube ich mir Herrn Geh.-Rath Kraus, für sein dauerndes Interesse am Fortgang der vorliegenden Arbeit meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen, sowie Herrn Prof. Nicolai für die Anregung und dauernde Unterstützung bei der Ausführung dieser Arbeit. Herrn Geh.-Rath His bin ich für die Ueberlassung einschlägigen Materials auch aus der I. med. Klinik ebenfalls zu grossem Danke verpflichtet.



XXXIV.

Aus der medicinischen Klinik zu Marburg a. L.
(Director: Prof. Dr. **Brauer**.)

Nachweis, Entstehung und Bedeutung der temporären Lungenblähung.

Von

Dr. **Oskar Bruns**, Priv.-Doc. und Oberarzt der Klinik.

(Hierzu Tafel XII.)

Die Totalcapacität der Lungen, wie sie sich aus der spirometrischen Bestimmung der Residualluft und Vitalcapacität[1]) ergiebt, war schon im 18. Jahrhundert ziemlich richtig bekannt (Haller, St. Hales, Davy). Die Schwankungen des Lungenvolumens lernte man jedoch erst durch die Arbeiten von Panum und Lovén kennen (1868 und 1872). Diese Forscher untersuchten den Wechsel der Mittelcapacität der Lungen unter dem Einfluss verschiedener Körperstellungen. Bohr und sein Schüler Hasselbalch haben dieses Thema in neuerer Zeit (1907) wieder aufgenommen. Nach ihren übereinstimmenden Untersuchungen steht es fest, dass beim Uebergang aus der stehenden oder sitzenden Stellung in die liegende die Mittelcapacität der Lungen beträchtlich zurückgeht. Allerdings erwies sich die Voraussetzung Bohr's als irrig, dass die Totalcapacität der Lungen eine unter allen Versuchsbedingungen gleichbleibende Grösse sei. Hasselbalch konnte vielmehr zeigen, dass beim Uebergang aus dem Stehen zum Liegen die Totalcapacität bis zu $^3/_4$ Liter abnimmt. Ohne dass die Residualluft sich irgendwie wesentlich ändert, nimmt dabei die Reserveluft erheblich ab.

Aber auch bei anderen Versuchen ändert sich, wie wir später sehen werden, die Totalcapacität.

1) Vitalcapacität: Aus der normalen ruhigen Athmung, der Mittellage heraus, wird extrem eingeathmet: Complementärluft, oder extrem ausgeathmet: Reserveluft. Vitalcapacität also = Volumdifferenz zwischen der äussersten Inspirations- und der äussersten Exspirationsstellung der Lunge. Residualluft ist die nach tiefster Exspiration noch in der Lunge befindliche Luft. Mittelcapacität = Volumen der Lungen in der Mittellage, also bei ruhiger, normaler Ein- und Ausathmung. Totalcapacität = Vitalcapacität plus Residualluft. Erhöhung der Mittellage bedeutet Zunahme der Mittelcapacität, Lungenerweiterung, Lungenblähung, Volumen pulmonum auctum, normales temporäres Emphysem (Bohr).



Das bedeutet, dass die Untersuchungen Bohr's über die Veränderung des Lungenvolumens unter den verschiedensten Einflüssen nur approximative Werthe geben, da Bohr den Werth für die Mittelcapacität der Lungen aus der ein für alle Male bestimmten Totalcapacität minus der jeweiligen Complementärluft errechnete.

Ueberraschend ist übrigens diese Beobachtung Hasselbalch's nicht, weiss man doch schon lange, dass beim Uebergang vom Stehen zum Liegen der vordere Leberrand percussorisch um 2,6 cm cranialwärts rückt. Man nahm dementsprechend ein Hineinsinken der Leber in den Thoraxraum an.

Bestätigt wird diese Auffassung durch die Röntgenuntersuchung (Holzknecht, Hofbauer, Levy-Dorn). Die Zwerchfelllinie steht bei dorsoventraler Durchleuchtung in aufrechter Stellung rechts am oberen Rand der 5. Rippe, im Liegen am unteren Rand der 4. Rippe. Nach 10—15 Minuten langem Liegen ist dann, wie ich mich mittelst der Orthodiagraphie des Zwerchfells überzeugen konnte, die Zwerchfellkuppe, d. h. die Leber, noch mehr cranialwärts getreten. Andererseits aber gelang es mir nicht, bei einer Versuchsperson im Stehen nach raschem Anfüllen des vorher leeren Magens mit 1500 ccm Wasser ein Tiefertreten der Zwerchfellschattengrenze und damit eine gewisse Zunahme des Lungenvolumens zu constatiren.

Bei frontaler Strahlenrichtung findet man ausserdem, dass die nach hinten gelegenen Zwerchfelltheile im Liegen noch höher gedrängt werden als die vorderen. Es werden also wohl beim Uebergang vom Stehen zum Liegen bei dorsoventraler Strahlenrichtung andere, mehr nach der Wirbelsäule zu gelegene Zwerchfellpunkte schattenrandständig.

Es dürfte hier, ehe wir weitergehen, eine kurze Kritik der Methoden am Platze sein, mit welchen wir uns über das Lungenvolumen, d. h. die Lungencapacität, zu orientiren suchen.

Die Spirometrie giebt nur dann sicheren Aufschluss, wenn man, wie Hasselbalch und Siebeck, bei jedem einzelnen Versuch neben der Vitalcapacität auch die Residualluft experimentell bestimmt und nicht eine der Grössen aus früheren Untersuchungen zur Berechnung heranzieht.

Unser Hauptinteresse gilt natürlich der jeweiligen Lungenmittellage, d. h. wir wollen wissen, welche Luftmenge in der Lunge sich befindet, während der Untersuchte ruhig, unter Vermeidung körperlicher Arbeit, aus und ein athmet. Die Vitalcapacität, das Product extremer Muskelanstrengung, ist von zu vielen zufälligen Factoren abhängig. Dementsprechend hat auch die Totalcapacität im einzelnen Versuch für uns ein weniger grosses Interesse.

So gut wie alle bisherigen Beobachtungen über vorübergehende Lungenblähung sind auf percussorischem Wege gewonnen.

Dass man mit Recht aus dem Tiefertreten der unteren Lungengrenzen und einem gewissen hypersonoren Schall auf eine Zunahme des Thoraxinnenraumes und damit der Lungencapacität schloss, zeigt die Röntgendurchleuchtung.

Wir sehen bei percussorischem Tiefstand der unteren Lungengrenze

im Röntgenlicht Erweiterung der Complementärräume sowie Tiefertreten und Abflachung der Zwerchfellkuppen.

Man muss sich hüten, allein aus dem Tiefertreten der Zwerchfelllinie bei der üblichen dorsoventralen Durchleuchtung auf den Eintritt einer Lungenblähung zu schliessen, auch wenn die Linie orthodiagraphisch aufgenommen wurde. Lungenblähung darf nur dann diagnosticirt werden, wenn die Durchleuchtung auch in einer zweiten Strahlenrichtung ein Tiefertreten der ganzen Zwerchfelllinie ergiebt.

Wie die Percussion und Röntgendurchleuchtung, so geben auch Pneumographie und Stethographie (Bert) keinen Aufschluss über die absolute Grösse des jeweiligen Lungenvolumens, sondern dienen nur dem Vergleich bezüglich der Form und Ausdehnung des Thorax und damit der Lungen vor und nach kurzfristigen Lungenblähungen.

Bei dem Wechsel der Körperlage handelte es sich um eine rein passive Veränderung des „mittleren Lungenvolumens" durch Einengung des Thoraxinnenraumes vom Abdomen her.

Wir betrachten nun im Folgenden wie weit die willkürliche und die unwillkürliche Aenderung der Athmungsweise einen Wechsel der Lungencapacität hervorzurufen vermag.

Schon wenn wir den Thorax in einer gewissen Inspirationsstellung willkürlich fixiren und nun in dieser Stellung ruhig aus und ein athmen, so athmen wir mit erhöhter Lungen-Mittellage, d. h. relativ erweiterten Lungen. Ebenso nimmt die Thorax- und Lungencapacität wesentlich zu, wenn wir durch energische Extension der Brustwirbelsäule aus bequemer in militärisch stramme Haltung übergehen.

Körperanstrengungen aller Art führen zu unwillkürlicher Verstärkung der Athmung. Führen sie dabei auch zu einer Veränderung der Lungenmittellage?

Moritz notirt (1902) in einer Arbeit über orthodiagraphische Herzuntersuchung bei einem Manne, der 33 km in 1 Stunde 26 Minuten auf dem Rade gefahren und dabei stark dyspnoisch geworden war, einen Zwerchfelltiefstand. In der Arbeit von Moritz und Dietlen (1908) über Herzuntersuchungen von Radfahrern, die die Strecke Leipzig-Strassburg in 2 Tagen zurückgelegt hatten, steht jedoch nichts von Lungenblähung; auch weisen die Orthodiagramme keinen Zwerchfelltiefstand auf. Allerdings wurden die orthodiagraphischen Aufnahmen frühestens 10—20 Minuten nach Beendigung der Fahrt angefertigt.

Schieffer (1906) wiederum, ein Schüler von Moritz, fand bei einem Radfahrer nach einer Tour von 40 km in 2 Stunden, noch dazu bei schlechten Wegen, ein deutliches Volumen pulmonum auctum, was auch aus der Differenz der beigegebenen Orthodiagramme vor und nach der Radtour hervorgeht.

Ebenso will Schott-Nauheim in 2 Arbeiten aus den Jahren 1890 und 1908 bei Ringkämpfern ein Volumen pulmonum auctum unter Herabrücken des Zwerchfelles beobachtet haben.

Kienböck, sowie Selig und Beck (1907) vermissen dagegen bei Wettschwimmern Zeichen von Lungenblähung bezw. Zwerchfelltiefstand.



Allerdings hat Moritz ihre Orthodiagramme mit Recht für sehr ungenau erklärt.

Ferner finden wir in einer Arbeit von Albu und Caspari (1903) über die Resultate eines Wettmarsches die Angabe, dass bei einem der Wettgänger die Lungenlebergrenze in der Mamillarlinie an der 8. Rippe gestanden habe.

Die Angaben dieser Autoren sind natürlich insofern besonders werthvoll, als man die Befunde über das Volumen pulmonum auctum ohne jede Voreingenommenheit als mehr oder weniger zufällige Nebenbefunde notirte.

Diese Beobachtungen zeigen, dass angestrengte Körperarbeit zu Lungenblähung führen kann. Eine Bestätigung bringen die einwandfreien spirometrischen Untersuchungen von Durig (1903). Durig fand bei 2 gesunden Personen nach einer anstrengenden 19stündigen Gebirgswanderung eine Vermehrung der Residualluft um 200 ccm, die sogar bei einem der beiden Männer 2 Tage lang anhielt.

Ferner fand Hasselbalch 1908 bei seinen daraufhin angestellten Arbeitsversuchen ausnahmslos eine Vermehrung der Residualluft um 300 bis 500 ccm, daneben Gleichbleiben bezw. Zunehmen der Reserveluft; das bedeutet also eine Erhöhung der Mittelcapacität um 200 bis 700 ccm. Gleichzeitig beobachtete er eine wesentliche Abnahme der Complementärluft und dadurch der Vitalcapacität um 100—300 ccm, jedoch eine Zunahme der Totalcapacität um 100—410 ccm in Folge der Zunahme der Residualluft.

Bei der durch einen Schnelllauf hervorgerufenen gewaltigen Steigerung der Athmungsthätigkeit kommt der Thorax in eine mehr oder weniger ausgesprochene Inspirationsstellung. Wir empfinden das schon selbst an der Unfähigkeit, so tief wie vorher einzuathmen. Aber die Grenze der tiefsten Inspiration ist trotzdem erweitert, so dass der Thorax bezw. die Lunge in den Momenten extrem forcirter Einathmung mehr Luft enthalten, als vor dem Lauf unter denselben Bedingungen.

Bei 2 von den H.'schen Versuchen sehen wir bemerkenswerther Weise die Lungenblähung nach 10 Minuten wieder verschwinden, während Athemgrösse und Pulszahl noch nicht zur Norm zurückgekehrt sind. Bei zwei weiteren Versuchen ist über die Dauer der Blähung nichts angegeben.

Ausser dieser vorübergehenden Lungendehnung während und nach Körperanstrengung giebt es dann noch die allmähliche Zunahme der Thorax- und Lungencapacität durch Uebung. Die Residualluft bleibt davon unberührt. Es nimmt die Fähigkeit der tiefen Ein- und Ausathmung entsprechend zu. Bei einer von Hasselbalch controlirten Versuchsperson nahmen im Laufe eines halben Jahres durch entsprechende Uebung Mittel- und Totalcapacität des Thorax und der Lungen um rund $^1/_2$ Liter zu. Sportsmänner mit zum Theil enormer Totalcapacität (7000 ccm) haben auffallend niedere Residualluft, wohl weil sie gelernt haben, ausgiebiger ihre auxiliaren Exspirationsmuskeln anzuwenden.

Ferner haben dann auch Hofbauer und Holzknecht ausgedehnte



röntgologische Untersuchungen angestellt über die Entstehung der Lungenblähung. Sie skizzirten den Zwerchfellstand bei normaler und vertiefter In- und Exspiration auf den Fluorescenzschirm und beobachteten dabei, dass der exspiratorische Zwerchfellstand bei vertiefter Athmung mehr caudalwärts steht als bei der gewöhnlichen ruhigen Athmung. Auf Grund dieser Beobachtung schreiben sie wie folgt: „Wenn man entweder auf Befehl oder in Folge des Gefühls von Lufthunger die Athmung vertiefen will, so vollzieht sich das so, dass in beinahe allen Fällen nur die Einathmung an Stärke gewinnt und die Ausathmung sogar in vielen Fällen nicht nur nicht gesteigert, sondern sogar in ihrer Intensität gegenüber der Norm herabgesetzt wird. Dieser unzweckmässige Mechanismus liesse es begreiflich erscheinen, wenn in Folge einer solchen geänderten Athemmechanik sich consecutiv Lungenblähung einstellte. Es wird, so schreiben sie, uns dadurch geradezu Einblick gewährt in die pathologische Physiologie des Emphysems."

Eigene Versuche.

A. Unwillkürliche Vertiefung der Athmung in Folge Körperanstrengung (Lauf).

Hierbei haben wir manchmal die exspiratorische Zwerchfellschattengrenze nach dem Lauf etwas tiefer gefunden als vorher, also Volumen pulmonum auctum constatiren können.

Wir haben übrigens zwecks Aufzeichnung der Zwerchfellgrenzen keine unserer Versuchspersonen den Athem, wenn auch noch so kurz, anhalten lassen; daher ist die Markirung der Zwerchfellgrenze nach dem Lauf bei der jagenden Athmung schwierig.

B. Willkürliche Athemvertiefung.

1. In 12 Versuchen fanden wir die Zwerchfellschattengrenze in tiefer Einathmungsstellung wenig tiefer, ja gelegentlich höher als am Ende der ruhigen Einathmung in Folge der beträchtlichen inspiratorischen Hebung des Thorax und damit der Zwerchfellansätze.

2. Die Zwerchfellschattengrenze stand in der tiefen Exspirationsstellung häufig etwas höher als bei der ruhigen Ausathmung, noch öfter gleich hoch, sehr selten unterhalb.

3. Wenn es durch willkürliche Vertiefung der Athmung zu einer echten sich durch Zwerchfelltiefstand charakterisirenden Lungenblähung käme, so müsste jener auch noch nach dem Uebergang aus der vertieften in die ruhige Athmung nachweisbar sein.

Unsere Versuche zeigen jedoch, dass der exspiratorische Zwerchfellstand nach Aufhören der vertieften Athmung mit dem bei ruhiger Athmung vor Beginn der tiefen Athmung übereinstimmt. Abweichungen von diesem Befund fallen in die Versuchsfehlerzone.

C. Willkürlich möglichst schnelles und tiefes Athmen.

Bei diesen Versuchen fanden wir einige Male ein geringes Tiefertreten, aber ebenso oft ein Gleichbleiben des exspiratorischen Standes der Zwerchfellschattengrenze.



Uebrigens haben wir bei unseren Untersuchungen des Zwerchfellstandes mit dem Grödel'schen Orthodiagraphen trotz aller erdenklichen Cautelen, Anbringung von Controlbleimarken an Brust und Untersuchungstisch, Markirung der ganzen Thoraxumrandung vor und nach der tiefen Athmung, bei In- und Exspiration gesehen, dass diese Methode nicht dazu geeignet ist, Schwankungen des mittleren Lungenvolumens unter oben genannten Versuchsbedingungen zuverlässig anzugeben. Wir vermögen mit dieser Methode eben nur die schattenrandständigen Theile der Brustraumwände zu markiren und das genügt nicht zu einer exacten Volumbestimmung des Thoraxinhalts.

Ausser den orthodiagraphischen Untersuchungen des Zwerchfellstandes haben wir auch noch zahlreiche pneumographische und stethographische Curven mit Apparaten nach P. Bert aufgenommen: 1. nach Körperanstrengung, 2. bei willkürlich vertiefter ruhiger Athmung und 3. bei willkürlich beschleunigter Athmung.

Es wurden gleichzeitig zwei Curven geschrieben, die obere giebt die Schwankungen des Thoraxdurchmessers wieder in Höhe der Mamillen, die andere in Höhe des unteren Endes des Processus xyphoideus.

Betont muss dabei werden, dass aus den Curven die absolute Athemtiefe nicht gemessen werden kann, da die Athemausschläge der Curve ja nicht allein von der Grösse der Thoraxbewegung abhängig sind, sondern auch von dem mit jeder Aenderung der Spannung wechselnden Elastizitätsmodul der Gummimembranen der Aufnahme- und Registrirtrommeln. Messen lässt sich nur das Verhältniss der Athmungstiefe zur Athmungsdauer als Verhältniss des Ordinaten- zum Abscissenwerth.

Die beifolgenden Curven (Taf. XII) stellen die Registrirung der Bewegung eines bezw. zweier Punkte der Brustwand unter Zuhülfenahme der Luftübertragung dar. Der Apparat entspricht etwa dem von P. Bert (Leçons sur la physiologie comparée de la respiration. Paris 1870) und besteht im Wesentlichen aus einer Aufnahmetrommel, deren Pelotte der Brustwand anliegt und einer Registrirtrommel mit Schreibhebel. Der aufsteigende Schenkel der Curve des Stethogramms entspricht der In- der absteigende der Exspiration. Die anderen Curven geben die Veränderung zweier Querschnitte des Brustkorbes wieder. Sie sind aufgenommen mit von P. Bert modificirten Thorakographen Marey's, kurzen Metallcylindern, die an beiden Enden mit Gummimembranen verschlossen, durch Bänder horizontal um den Brustkorb befestigt sind. Die Registrirung geschieht ebenfalls durch Luftübertragung. Die inspiratorische Brustkorbdehnung zieht die Membranen, die mit aufgeklebten Häkchen an die Bänder befestigt sind, aus dem Cylinder heraus. Der Luftverdünnung entsprechend sinkt der Schreibhebel der Registrirtrommel bei der Inspiration und umgekehrt. Die so gewonnenen Curven heissen Pneumogramme.

1. Athemcurve nach Körperanstrengung.

Die Versuchsperson liegt auf der Erde und macht rasche Flexionsbewegungen in Hüften und Kniegelenken, die Füsse sind mit Sandsäcken beschwert. Die Versuchsperson arbeitet bis Athemnoth eintritt.

Wir sehen an Figur I, besonders wenn man die Fusspunkte der einzelnen Inspirationen und Exspirationen miteinander verbindet, wie



nach Abschluss der Arbeit die inspiratorischen Ausschläge, also die Inspirationsbewegungen des Thorax wesentlich rascher an Grösse abnehmen als die exspiratorischen; das bedeutet, dass eine Zeit lang mehr Luft aus den Lungen entfernt, als ihr zugeführt wird, dass also eine Ueberfüllung der Lungen mit Luft bestanden hatte.

2. **Willkürlich vertiefte** (Fig. IIIa, IIIb)

3. **Willkürlich beschleunigte Athmung** (Fig. II).

Um zu prüfen, wer bei der Aufforderung, tief zu athmen, nur die Einathmung vertieft, dazu hätten wir diese Untersuchungen mit Röntgenlicht und Pneumographen nicht nöthig gehabt. Beobachten wir doch bei der Lungenuntersuchung am Krankenbett, dass eine grosse Anzahl von Menschen, energisch und wiederholt aufgefordert, tief zu athmen, ihre Lungen mit Luft vollpumpen, so dass wir ihnen dann erst zeigen müssen, wie man ausathmet. Eine derartige Luftüberfüllung hat keinerlei Bedeutung. Sie ist nach 2—3 Athemzügen wieder ausgeglichen.

Wir wollten vielmehr untersuchen, ob es bei tiefer Ein- und Ausathmung zu einer inspiratorischen Ueberdehnung der unteren Lungenabschnitte im Sinne Tendeloo's kommt und wie lange eine eventuelle Volumzunahme der unteren Thoraxpartien bestehen bleibt.

1. Wie Curve IIIa zeigt, wird bei der ersten vertieften Exspiration nicht nur die Luft wieder aus der Lunge entfernt, welche die erste vertiefte Inspiration ihr zuführte, sondern es wird ausserdem noch um ebensoviel mehr Luft ausgeathmet, als die erste vertiefte Einathmung die normale Inspirationsgrösse übertraf.

2. Manchmal sehen wir jedoch auch (Fig. IIIb), dass die Exspirationen nur die Luft der vertieften Inspirationen wieder aus der Lunge entfernen. Dabei erreicht aber der exspiratorische Schenkel der Curve mindestens die gleiche Höhe, die er bei normaler Athmung, also vor Beginn der Athemvertiefung, hatte. Der Verlauf der Gesammtcurve ist dabei absolut horizontal. Er müsste bogen- bezw. staffelförmig sein, wie wir ihn auf andern Curven noch sehen werden, wenn bei jeder folgenden Exspiration ein Bruchtheil der Luft der vorangegangenen Inspiration im Thorax zurückbleiben würde.

Es demonstriren also auch die Pneumo- bezw. Stethogramme, dass bei willkürlich vertieftem bezw. beschleunigtem Ein- und Ausathmen eine Lungenblähung nicht eintritt.

Auch Bohr hat Leute möglichst schnell und tief athmen lassen und fand dabei auf spirometrischem Wege sogar eine geringe Abnahme des mittleren Lungenvolumens.

Andererseits spricht Jamin's Beobachtung nicht gegen uns. Jamin sah bei einer stundenlang anhaltenden angestrengten und enorm beschleunigten Athmung eines Hysterikers Tiefstand beider Zwerchfellkuppen im Röntgenbild. Die Lungenblähung bildete sich mit Aufhören des Erregungszustandes alsbald wieder zurück. Ein derartig schwerer Erregungszustand der Respirationscentren führt complicierte Athembedingungen ein, die wir erst später analysieren werden.

Ueber den Einfluss sauerstoffarmer und CO_2-reicher Luft nahm Bohr Untersuchungen vor auf die Grösse des Lungenvolumens. Er konnte dabei feststellen, dass, wenn die Einathemluft statt der normalen 21 pCt. nur 11—12 pCt. O_2 enthielt, eine Zunahme der Mittelcapacität eintritt, die im Liegen bis 0,4 Liter beträgt.

Die Zunahme des mittleren Lungenvolumens, die bei Einathmung CO_2-haltiger Luft eintritt, ist recht deutlich und beträgt, wenn der CO_2-Gehalt (7,6 pCt.) die Kohlensäureausscheidung aus dem Blut in der Lunge verhindert, etwa 1 Liter. Aber schon bei der Einathmung einer Luft mit niedrigem CO_2-Gehalt (4,5 pCt.) tritt, während die CO_2-Ausscheidung noch völlig normal ist, eine Zunahme der Stärke der Athemzüge auf das Doppelte ein (Speck).

Bohr bestätigt somit die Angabe Gad's, dass bei vermehrter Venosität des Blutes auch in tiefster Exspirationsstellung mehr Luft als normal in den Lungen bleibe.

Die Erkenntniss, dass durch Veränderung der chemischen Zusammensetzung der Einathemluft nicht nur die Frequenz und Stärke der Athembewegungen, sondern auch die Grösse des Lungenvolumens Aenderungen erleiden, legte es nahe, diesbezügliche Untersuchungen bei Herzkranken vorzunehmen, besonders da man sich zu der Annahme berechtigt glaubte, dass die Aenderung der Blutbeschaffenheit im Athemcentrum selbst die Veranlassung zu dieser Volumänderung der Lunge sei.

Die einzigen Arbeiten auf diesem Gebiete verdanken wir Rubow. Er fand, dass bei 3 schwer Herzkranken schon in Körperruhe die Mittelcapacität der Lunge grösser war als die höchste Mittelcapacität bei 16 normalen Controlpersonen. Dabei bestand, zum Theil einem niedrigen respiratorischen Stoffwechsel entsprechend, keine wesentliche Vermehrung der Respirations-Frequenz noch -Stärke, sondern eine langsame, relativ tiefe Athmung, jedoch mit dem Gefühl einer gewissen Athemnoth.

Im Allgemeinen reagiren leicht Herzkranke auf mässige körperliche Anstrengung wie Gesunde. Bei einer Patientin jedoch führte eine derartige Anstrengung, allerdings zusammen mit einer gemüthlichen Alteration, zu einer sehr bedeutenden Lungenblähung ohne jede Aenderung der Respirationsform, aber mit jenem Gefühl der Athemnoth.

Besonders hochgradigen Formen der Lungenblähung begegnen wir unter dem Bild der paroxysmalen Dyspnoe, sowohl bei der Neurose der Herznerven: dem essentiellen Asthma cardiale, als bei organischen Nieren-, Gefäss- und Herzkrankheiten. Aber auch beim Asthma bronchiale, dieser Neurose der Lungennerven, kommt die Lungenblähung unter denselben Erscheinungen zu Stande, so dass wir alle zusammen hier abhandeln können.

Der einzelne Anfall beginnt mit tiefen, angestrengten Inspirationsbewegungen. Inspiration und Exspiration sind Anfangs verlängert, besonders aber die Exspiration. Der Kranke nimmt sitzend oder stehend eine Haltung an, die ihm die erschwerte Inspiration möglichst erleichtert und ihm hilft, die Brust in Inspirationsstellung zu halten. Inspirirt wird sichtlich unter grosser Anstrengung; die Inspirationsmuskeln bleiben aber vielfach auch während der Exspiration in einer gewissen Spannung.

Häufig auch beobachtet man tonischen Krampf der auxiliären Inspirationsmuskeln. Die Athmung wird erst dann oberflächlicher, wenn der Brustkorb maximal gedehnt und die Lungen durch die tiefen Inspirationen gebläht sind.

Ueber Veränderungen des Lungenvolumens durch sensible Reizungen ist manches bekannt. Hasselbalch hat den Einfluss wechselnder Luft- und Wassertemperaturen studirt. Leider sind bei den diesbezüglichen Versuchen wieder nur Vitalcapacitätsbestimmungen gemacht und ist auf die directe Bestimmung der Residualluft und Totalcapacität verzichtet. Trotzdem darf man mit dem Autor schliessen, dass durch die Einwirkung kalter Luft bezw. kalten Wassers auf den bis dahin warm gehaltenen Körper eine eventuell nicht ganz unbedeutende Vermehrung der Lungenmittelcapacität eintritt.

Dieser Befund einer vorübergehenden Lungenerweiterung wird bestätigt durch Versuche, die Beck und Dohan mit heissen und kalten Bädern anstellten. Bei diesen Versuchen stellten die beiden Autoren häufig eine „Lungenblähung“ mit Zwerchfelltiefstand fest.

Im Thierexperiment hat Einthoven die Veränderung des Athemdruckes durch periphere und centrale Reizung des Lungennerven (Vagus) untersucht. Da nun, wie er sich überzeugte, mit der Erhöhung des Athemdruckes regelmässig eine Zunahme des Lungenvolumens sich einstellte, so haben Einthoven's Resultate auch für uns grösstes Interesse.

Periphere elektrische Vagusreizung führte stets zu erheblicher Lungenblähung. Bemerkenswerth ist, dass es bei Reizung des centralen Endes des einen durchschnittenen Vagus nicht gelang, Athemdruckerhöhung und Lungenblähung zu erzeugen.

Centrale Ischiadicusreizung führte nicht immer zur Athemdruckerhöhung. Diese trat jedoch ein bei einer anderen Methode der reflectorischen Vaguserregung, dem Einblasen von SO_2 in die Nasenlöcher. Beim Einathmen reiner CO_2 trat stets starke Lungenblähung und Blutdrucksteigerung ein. Einathmung eines CO_2-Gemisches führte ebenfalls regelmässig zu sehr beträchtlicher Athemdruckerhöhung, die sofort verschwand, wenn die Vagi durchschnitten wurden.

Aus der menschlichen Pathologie ist bekannt die recht erhebliche Lungenblähung bei Angstzuständen Geisteskranker (Griesinger, Ziertmann).

Die Athmung der Kranken ist im Anfall hauptsächlich costal, angestrengt, dabei frequent und wegen der Inspirationsstellung des Thorax oberflächlich. Durch die ausserordentliche Unruhe der Kranken waren eingehendere Untersuchungen unmöglich. Genauere Beobachtungen über das Einsetzen der Lungenblähung fehlen. Die Lungengrenzen standen vorne rechts an der 8.—9. Rippe. Die absolute Herzdämpfung war nicht aufgehoben. Ziertmann constatirt ausserdem noch Kälte und Blässe der Extremitäten und des Gesichts, weite Pupillen und häufige Schweissausbrüche.

Weiterhin hat Zuelzer zweimal plötzlich einsetzende Anfälle heftiger Lungenblähung mit paroxysmaler Dyspnoe beobachtet bei Leuten mit Störungen in den Verdauungsorganen (Obstipation). Bei 26



weiteren Fällen sah er dasselbe Bild nur in wesentlich milderer Form. 8 von diesen Kranken litten an hartnäckiger Obstipation. Bei den acuten Fällen beseitigt die Ausschaltung des Vagus durch 1 mg Atropin die Anfälle prompt.

Ferner haben Tuczek und Kredel klinische Beobachtungen publicirt von anfallsweise auftretender Lungenblähung mit Pulsbeschleunigung. Die Ursache suchten sie in einer gleichzeitigen Reizung der Lungen- und Lähmung der Herzfasern des Vagus. Der Reiz auf den Vagus sollte nach ihrer Ansicht von an- und abschwellenden tuberkulösen Bronchialdrüsen ausgehen. Mit dem Aufhören des Angstzustandes verschwand auch regelmässig die Lungenerweiterung vollständig.

Wir kommen nunmehr zur Lungenblähung bei primärer Veränderung der Athemwege und -öffnungen. Wir können eine derartige Blähung beobachten, wenn wir durch ein entsprechend dünnes Glasrohr ein- und ausathmen oder bei unbehinderter Einathmung durch ein solches Rohr ausathmen lassen. Dann tritt nach einiger Zeit eine typische Lungenblähung auf. Es ist dies ein Vorgang, der sich z. B. einstellt, wenn ein Ungeübter Hoboe bläst.

Um auf die Pathologie überzugehen, so begegnen wir der temporären Lungenblähung recht häufig bei den Stenosen der oberen Luftwege, wie sie durch Croup, Diphtherie, Glottisödem und Stimmbandpolypen gelegentlich entstehen. Ob es zur Lungenblähung kommt, hängt ganz von Grad, Sitz und Dauer der Verengerung, sowie von der Schnelligkeit des Eintritts derselben ab. Je nachdem mehr die In- oder Exspiration erschwert ist, sind ganz verschiedene Lungentheile gebläht. Am häufigsten ist die Lungenblähung inspiratorisch-exspiratorischen Charakters (Keuchhusten, Bronchiolitis). Rein exspiratorische Lungenblähung ist aber auch nichts Seltenes. Wir lernen sie kennen z. B. bei Laryngitis ohne Verengerung und bei Bronchitis, also bei Krankheiten, die mit starkem Husten einhergehen.

Die schwere CO_2-Vergiftung des Athemcentrums und die Todesangst, wie sie die Embolien der Art. pulmonalis bedingen, führen durch heftigste Inspirationen und wohl gleichzeitigen Bronchialmuskelkrampf zu schwerer inspiratorischer Lungenblähung.

Ueberblicken wir die Reihe, so sehen wir die Lungenblähung unter pathologischen Bedingungen genau so auftreten wie im Experiment.

Wir beginnen mit den Lungenblähungen, die hervorgerufen sind durch willkürliche Beeinflussung der Ein- und Ausathmung bezw. durch krankhafte Stenosen der oberen und tieferen Luftwege.

Bert hat ähnliche Versuche angestellt. Jedoch registrirte er dabei nur die respiratorischen Luftdruckschwankungen in einer geschlossenen Flasche. Der grosse Nachtheil dieser Methode, auf den Tendeloo mit Recht hinweist, ist, dass bei Stenoseversuchen die Grösse der respiratorischen Brustwandbewegungen viel grösseren Schwankungen unterworfen ist, als die aufgezeichneten Luftdruckschwankungen anzeigen. „So darf man z. B. aus dem gleichbleibenden inspiratorischen Luftdruck nicht schliessen, dass die Lungen sich nicht ungewöhnlich vergrössern.“



Die Curve IV ist gewonnen bei **gleichmässiger Erschwerung der In- und Exspiration.**. Es wurde bei verschlossener Nase durch ein Glasrohr geathmet, dessen vordere Oeffnung auf etwa 2 mm verengt war. Bei darauf gerichteten Vorversuchen hatte sich gezeigt, dass diesem Grad der Verengerung die Ein- und Ausathemkräfte nach relativ kurzer Zeit nicht mehr gewachsen sind. Nasenverschluss und Glasrohr werden entfernt, sobald die Athemnoth peinigend geworden ist.

Als erste Folge der Athmungserschwerung sehen wir eine Verlangsamung der Athemfrequenz hauptsächlich auf Kosten der Exspiration, sowie eine Vertiefung beider Athemphasen. Da jedoch die einzelnen Inspirationen die Exspirationen an Grösse übertreffen, so ist der Curvenverlauf ein langsam staffelförmig ansteigender. Gleichzeitig mit heftigem Lufthunger tritt dann eine Beschleunigung der Athemzüge ein. Bald jedoch zwingt die übermächtige Beklommenheit zur Freigabe der Athemöffnungen. Jetzt erfolgen eine Reihe ausgiebiger Athemzüge. Die Rückkehr zum normalen Thorax- und damit Lungenvolumen sehen wir langsam vor sich gehen. Wir beobachten, dass nach Beseitigung der Stenose der Thorax meist eine Reihe energischer Ausathembewegungen macht, welche die entsprechenden Einathembewegungen an Grösse nicht unwesentlich übertreffen. Nach 10—15 Athemzügen bezw. nach ca. $^1/_2$ Minute ist die Curve wieder auf ihrem früheren Niveau angelangt und die Grösse der Athemzüge zur Norm zurückgekehrt.

10 weitere Versuche dieser Anordnung haben denselben Curvenverlauf ergeben. Wurden bei einem Versuch Glasröhre und Nasenverschluss im Moment des Beginns der erschwerten Einathmung entfernt, so erfolgte wegen des Lufthungers zuerst eine vertiefte Einathmung vor der Serie der entlastenden Ausathembewegungen.

Der Eintritt einer Lungenblähung hängt natürlich auch bei artefícieller Verengerung der Athemöffnung vom Grad, von der Dauer und der Schnelligkeit des Eintritts der Stenose ab. Speciell noch stärkere Verengerungen als die in unseren Versuchen führen zu gleichzeitiger Insufficienz der Aus- und Einathemkräfte.

Curve V stellt die Veränderungen des Thorax- und Lungenvolumens dar bei und nach **erschwerter Ausathmung ohne Behinderung der Einathmung.** Die Ausathmung geschieht ebenfalls durch ein Glasrohr mit etwa 2 mm grosser Oeffnung. Mit der Erschwerung der Ausathmung sehen wir Anfangs eine beträchtliche Verlangsamung und Vertiefung der Athmung. Bald jedoch constatirt man an der Curve das Ueberwiegen der Inspirations- über die Exspirationsgrösse. Unter staffelförmigem Ansteigen der Curve wird der Thorax gedehnt und nun nimmt auch die Athemtiefe rasch ab. Die vermuthlich compensatorische Beschleunigung der Athemfrequenz vermag das Gefühl heftiger Beklemmung nicht zu bannen und so müssen nach etwa 12 Athemzügen Glasröhre und Nasenklemme entfernt werden.

Die Entspannung des Thorax und der Rückgang der Lungenblähung treten ein durch eine Reihe energischer Ausathembewegungen, die wiederum die zugehörigen Inspirationen beträchtlich an Grösse übertreffen.

Es ist zu beachten, dass der horizontal verlaufende Theil des der



Exspiration entsprechenden absteigenden Curvenschenkels zur Exspiration selbst gehört, also eine Verlängerung dieses Schenkels bedeutet und nicht etwa einer Athempause entspricht. Die Rückkehr der Curve zum früheren Niveau und der Athemgrösse zur normalen ist nach 1 bis 2 Minuten erfolgt.

In der unteren der beiden Curven, welche die respiratorische Bewegung des unteren Sternaltheils wiedergiebt, findet sich auf dem der Exspiration entsprechend absteigenden Curvenschenkel während des „Stenoseathmens" je eine grosse Zacke. Sie entspricht der durch Contraction speciell der Muskeln der Unterbauchgegend hervorgerufenen Vorwölbung des Epigastriums und der unteren Sternumpartien zu Beginn der erschwerten Exspiration.

Zahlreiche Untersuchungen mit Bandmaass und Kyrtometer, die ich während und nach Versuchen mit erschwerter Einathmung bei unbehinderter Ausathmung vornehmen liess, ergaben fast ausnahmslos eine Zunahme des unteren Thoraxumfanges um mehrere Centimeter und eine Abnahme der oberen Thoraxpartien um etwa ebenso viel.

So gross die Zahl der bisher besprochenen Fälle von **Lungenblähung**, so mannigfach die **Art ihrer Entstehung und die Auffassung über ihre Bedeutung.**

Warum wir — auch thierexperimentell — nur bei bestimmten Graden von Verengerung der oberen Athemwege Lungenblähung beobachten, hat Tendeloo zu erklären versucht, um dadurch die Widersprüche in den Angaben früherer Autoren zu beseitigen. (Bert, Marey, Conheim, Köhler.)

Welche Factoren im Einzelnen die Aenderung der Athemtiefe und -Frequenz während des Versuchs bewirken, ist noch näher zu untersuchen. Es handelt sich dabei um psychische Einflüsse, periphere Nerven- besonders Vaguserregung und Aenderung der Blutgase.

In sehr interessanten Arbeiten über die Dyspnoe durch Stenose der Luftwege stellten Morawitz und Siebeck fest, dass die erschwerte angestrengte Athmung (Dyspnoe) durch keinen der chemischen Athemreize hervorgerufen werde. Erst, wenn das Gefühl lebhafter Athemnoth sich einstellt, fanden sie die CO_2-Spannung der Alveolarluft erhöht. Uebrigens hat schon Sänger 1906 betont, dass das subjective und objective Luftbedürfniss keineswegs in einem unveränderlichen Stärkeverhältniss stehen.

Ferner weist Siebeck als Resultat seiner Versuche auf den höchst wahrscheinlichen Zusammenhang der Vergrösserung des Athemvolumens und Erhöhung der Mittellage hin.

Auf Grund unserer Untersuchungen sind wir der Auffassung, dass diese Form der Lungenblähung in erster Linie mechanisch zu erklären sei und zwar aus einem Zurückbleiben der exspiratorischen Lungenverkleinerung hinter der inspiratorischen Erweiterung. Dies geschieht aus zwei Gründen.

Stenoseversuche an uns selbst haben uns gezeigt, welchen Einfluss die Psyche auf den Eintritt der Lungenblähung ausübt. Es ist das Gefühl des Lufthungers, das uns veranlasst, die Ausath-

mung vorzeitig abzubrechen, um wieder „Luft zu schöpfen“. Gerade dadurch aber, dass nun mehr Luft als gewöhnlich in den Lungen zurückbleibt, muss die folgende Einathmung stärker und der Brustkorb mehr gedehnt werden. Das geht so „staffelförmig“ weiter, bis die Brust „zum Bersten voll“ ist und der Versuch abgebrochen werden muss.

Wenn wir aber den Lufthunger, dem ja weder CO_2-Anreicherung noch O_2-Mangel im Blut zu entsprechen brauchen, mit Willen möglichst unterdrückten und uns zwangen, ausgiebig in jeder Respirationsperiode zu exspiriren, so konnten wir dadurch den Eintritt der Lungenblähung ganz wesentlich verzögern.

Wiewohl es feststeht, dass die Exspirationsmuskeln kräftiger sind als die Inspirationsmuskeln, so wissen wir doch, dass die Exspirationsmuskeln nur die unteren Lungenabschnitte zu verkleinern vermögen. Die von dort verdrängte Luft kann aber in Folge der Stenose der Oeffnungen der oberen Luftwege nicht genügend entweichen, wird vielmehr in die oberen Lungenpartien getrieben und dehnt dieselben aus. Die Lungenblähung ist also wohl stets eine in- und exspiratorische.

Eine Lungendehnung mit exquisit inspiratorischem Charakter haben wir bei den Versuchen mit erschwerter Einathmung und unbehinderter Ausathmung beobachtet. Interessant ist, dass mit Zunahme des unteren Thoraxumfanges der obere abnimmt. Erklärungsversuch: Die starke inspiratorische Dehnung der seitlichen unteren Brustwandpartien führt zu einer erheblichen Luftverdünnung in den entsprechenden Lungenpartien. Da in Folge der Stenose der Athmungsöffnungen nicht genügend Luft zum Druckausgleich von aussen nachströmen kann, so wird aus den bei dieser erschwerten Inspiration relativ ruhig gestellten Lungenbezirken Luft abgesaugt.

Wir haben also eine oft bis zu $^1/_4$ Stunde währende inspiratorische Ueberdehnung der unteren Lungenpartien und Verringerung des Umfangs der oberen Thoraxpartien, wobei wir aus Versuchen an uns selbst den Eindruck gewonnen haben, als wäre das Gesammtlungenvolumen ein verringertes. (Ein Bohr'sches Spirometer steht uns leider nicht zur Verfügung.)

Tendeloo nimmt an, dass sowohl der ungeübte Hoboebläser in Folge des hohen Widerstandes im Mundstück des Instruments, als auch häufig der Kranke während schwerer Hustenanfälle oder Croupparoxysmen zuerst die oberen suprathorakalen Lungentheile durch die energische exspiratorische Verkleinerung der unteren Thoraxpartien aufblähe, dann aber durch die mangelhafte exspiratorische Entleerung der Lungen zu tiefen Athemzügen gezwungen auch noch die unteren Partien seines Brustkorbes immer mehr erweitere, sodass zu der exspiratorischen Blähung der oberen bald auch eine inspiratorische Ueberdehnung der unteren Lungenabschnitte hinzukomme.

Wir haben versucht dies experimentell mittelst der Stethographie nachzuprüfen. Unsere Versuchsanordnung war so eingerichtet, dass sie etwa dem Hoboeblasen eines Ungeübten entsprach. Ein Receptor sass in der Fossa supraclavicularis, der andere auf dem Sternum. Es gelang uns jedoch nicht zeitliche Unterschiede des Eintritts der Blähung in



den oberen und dann in den unteren Lungenabschnitten deutlich zu erkennen.

Die häufigste Form der Lungenblähung dürfte bei Stenosen der oberen Luftwege die gemischte sein. Schon in einer früheren Arbeit wiesen wir auf die röntgologischen Untersuchungen Liebermeister's hin, der bei 12 Kindern mit diphtherischer Larynxstenose 11 mal ausgeprägten Zwerchfelltiefstand und geringe Verschiebung der unteren Lungengrenzen fand.

Irgend einen zweckmässigen Reflexvorgang im Sinne Bohr's können wir in diesen Lungenblähungen nicht erkennen. Man kann hier in der Zunahme des Lungenvolumens keine Anpassung an die Steigerung der respiratorischen Functionen der Lunge sehen, haben doch Morawitz und Siebeck bei ihren Stenoseversuchen Vergrösserung des Lungenvolumens nachgewiesen, ohne gleichzeitiger Aenderung der Blutgase bezw. Zunahme der alveolären CO_2-Spannung.

Gehen wir nunmehr über zu der Aenderung des Lungenvolumens bei primärer Veränderung der Blutbeschaffenheit.

Beim Athmen einer 11 pCt. O_2-haltigen Luft tritt nach Bohr ohne wesentliche Aenderung der Respirationsgrösse und Frequenz (Speck) eine mittlere Füllungszunahme der Lunge bis höchstens 0,4 Liter ein. In die Kategorie der eigentlichen Lungenblähungen gehört diese Volumzunahme allerdings nicht.

Da trotz dieser O_2-Verdünnung der Einathemluft die O_2-Aufnahme ins Blut die gleiche bleibt, so sucht Bohr dies aus der gleichzeitigen Zunahme des Lungenvolumens zu erklären. Es soll sich dabei um einen Athemreflex handeln, der in der Form der Vergrösserung der Athemoberfläche einen compensatorischen, zweckmässigen Vorgang auslöst. Bohr nimmt einen Reflexvorgang an, der „zwangsmässig die willkürlich forcirte Ausathmung in einem verhältnissmässig frühen Stadium hemmt". Zu dieser Hypothese wurde Bohr wohl besonders durch die Vorstellung veranlasst, dass mit der Verminderung der Ausathmungsgrösse die Residualluft entsprechend zunehme. Das stimmt aber nach Hasselbalch's Untersuchungen nicht.

Lässt man die Versuchsperson ein CO_2-Gemisch (4,5 pCt. CO_2) einathmen, so bekommt sie Lungenblähung. Zugleich mit der Blähung tritt aber eine sehr wesentliche Zunahme der Athemtiefe ein.

Die Entstehung dieser Blähung denkt sich Bohr ebenso wie beim vorigen Versuch. Bohr geht von dem Gesichtspunkt aus, dass alles, was die Anforderungen an die respiratorischen Functionen der Lunge verstärke, auch deren Mittelcapacität vergrössere. Im speciellen Fall stelle die grössere CO_2-Spannung der Alveolenluft, insofern sie die CO_2-Ausscheidung aus dem venösen Lungenblut erschwere, grössere Ansprüche an die Arbeit der Lungen. Die Lungenblähung, das ist die Vergrösserung der respiratorischen Oberfläche, compensire diesen Arbeitszuwachs in weiten Grenzen.

Demgegenüber stehen die Beobachtungen Einthoven's (1892), dass das Einathmen von CO_2 Bronchialmuskelcontraction, Athemdruckerhöhung und Lungenblähung verursacht. Diese Resultate werden bestätigt von Beer.



Also Uebereinstimmung in den Ergebnissen bei Bohr und den eben genannten Forschern, aber grösste Divergenz in der Auffassung über die Entstehung der Blähung. Dort die geistreiche teleologische Hypothese, hier der objective Befund der reflectorischen Bronchiolenverengerung mit consecutiver Blähung durch Vagusreizung.

Ueber Lungenblähung bei Herzkranken hat nun Rubow gearbeitet. Aufbauend auf den Untersuchungsresultaten von Gad, Speck und Bohr, dass O_2-Mangel und CO_2-Ueberladung des Blutes sowohl ohne wie gleichzeitig mit einer Aenderung der Respirations-Frequenz und -Tiefe Lungenblähung machen, betont er die Bedeutung dieser Blähung bei Herzkranken.

Die Haltung so vieler Herzkranker, aufrecht im Bett sitzend, den Thorax in Inspirationsstellung, dabei ohne hochgradige Vertiefung oder Beschleunigung der Athmung, dieses Bild könne man nur verstehen, wenn man in der Lungenblähung die Circulationserleichterung und die Vergrösserung der respiratorischen Oberfläche sehe. Es entspricht diese Auffassung den bekannten Bohr'schen Gedankengängen. Bohr nimmt an, dass die Lungenblähung zweckmässig sei, weil durch sie die respiratorische Oberfläche vergrössert werde. Dies sei für den respiratorischen Stoffwechsel von wesentlicher Bedeutung, indem nun die Lungenzellen unter günstigeren Bedingungen wirken. Ferner aber würden durch die Zunahme der Mittelcapacität die Capillargefässe erweitert und dadurch die Circulation des Blutes durch die Lungen erleichtert. Dadurch vermindere sich der Widerstand im kleinen Kreislauf und damit die Arbeit des rechten Herzens.

Dementsprechend sieht Rubow in der Zunahme des Lungenvolumens eine Erleichterung der Thätigkeit des angestrengten rechten Ventrikels bei decompensirten Mitralfehlern, indem durch die Entfaltung der Alveolen die Capillaren gestreckt und dadurch die Blutströmung nach dem linken Herzen erleichtert werde.

Sowohl bei Neurose der Herznerven als bei organischen Herz- und Gefässveränderungen treten nicht selten plötzliche schwere Anfälle von Athemnoth (Asthma cardiale) auf. Die dabei krampfhaft eingehaltene Inspirationsstellung des Thorax mit gleichzeitiger Lungenerweiterung schafft nach Rubow dem Kranken dadurch Erleichterung, dass die vom versagenden linken Ventrikel nicht weitergetriebene Blutmenge nun eher in den Lungen Platz findet.

Diese Zweckmässigkeitsvorstellungen unterwarf Tendeloo (1908) an der Hand von Experimenten und Berechnungen einer strengen Kritik.

Wir wissen nicht, ob im Allgemeinen Vergrösserung des Lungenvolumens auch Zunahme der Capacität der Lungencapillaren bedeutet. Und dann vergrössern sich doch auch bei Eintritt einer Lungenblähung durchaus nicht alle Lungenalveolen gleichmässig. Ebensowenig ist es erwiesen, dass die bei Lungenblähung auftretende Streckung der Capillargefässe die Stromgeschwindigkeit erhöht. Und wenn die Stromgeschwindigkeit wirklich zunehmen würde, so kennt man wieder die Zeit nicht, welche das Hämoglobin unbedingt nöthig hat, um sich mit O_2 sättigen zu können.



Man wird also nur sagen können: Eine mässige Volumzunahme der Lunge, wie wir sie beim Athmen O_2-armer bezw. CO_2-reicher Luft, ferner bei Herzkranken mit dauernder Cyanose und leichter Athemvertiefung sehen, kann die Blutcirculation in bestimmten Lungenbezirken erleichtern.

Es ist jedoch vielfach klinisch und pathologisch-anatomisch bewiesen, dass eine stärkere Lungendehnung, wie sie z. B. bei Stenosen der oberen Luftwege (Liebermeister), Asthma bronchiale und Asthma cardiale beobachtet wird, die Function der befallenen Lungentheile in jeder Hinsicht empfindlich schädigt. Die Blassheit, d. h. absolute Blutarmuth acut gedehnten Lungengewebes ist bekannt, ebenso die Herzdilatationen, die so häufig im Asthmaanfall auftreten.

Als Ursachen der an sich mässigen Füllungszunahme der Lungen schwer Herzkranker kommen verschiedene Punkte in Betracht. Das Respirationscentrum bekommt durch eine zu langsame Circulation zu wenig aber im übrigen normal arterialisirtes Blut (Rubow). Ferner kann die Blutstauung in der Lunge den Luftraum in den Bronchiolen weitgehend reduciren und dadurch die CO_2-Ausscheidung und O_2-Zufuhr beeinträchtigen. So kommt es zur Vertiefung der Athmung und zum Gefühl der Athemnoth. Vermuthlich sind Lufthunger, Angst und innere Unruhe auch ein Anlass dazu, dass die Kranken den Thorax in Inspirationsstellung halten. Durch diese Anstrengung bekommen sie dann wieder das Gefühl der erschwerten Athmung, „Athemnoth“ und athmen entsprechend tiefer ein. Und noch eins: Bei inspiratorisch erweiterten Lungen ist die Luftzu- und Abfuhr aus den durch Stauungshyperämie verengten Alveolen und Bronchien erleichtert. Dies könnte ebenfalls ein Grund der instinctiv unter Anstrengung eingehaltenen Inspirationsstellung sein.

Das Hypothetische der Annahme Bohr's, die Zunahme des Lungenvolumens entstehe in Folge der gesteigerten Function der Lunge, ergaben schon die spirometrischen Untersuchungen von Bohr's Schüler Hasselbalch über den Reiz, den die plötzliche Aenderung der umgebenden Luft- bezw. Wassertemperatur auf das Lungenvolumen ausübt. Hasselbalch constatirte nämlich, dass das Ablegen sämmtlicher Kleider bei 14° C. Zimmertemperatur eine Zunahme des Lungenvolumens hervorruft, obwohl weder die respiratorische Arbeit der Lunge (respiratorischer Stoffwechselversuch!) noch die CO_2-Spannung in der Alveolenluft zunimmt.

Nach den bedeutungsvollen Experimenten Einthoven's und Beer's steht es fest, dass periphere und reflectorische Vagusreizung Contraction der gesammten Bronchialmuskulatur und dadurch unter Athemdruckerhöhung Lungenblähung hervorrufen. Es könnte also die unter der Wirkung sensibler Reize und psychischer Einflüsse einsetzende Lungenblähung durch eine reflectorische Erregung des Vagus erklärt werden. Dafür spricht besonders der Umstand, dass jene Lungenblähung sofort verschwindet, sobald die Vagi durchtrennt werden.

In der klinischen Pathologie beobachten wir die Wirkung solcher plötzlich einsetzenden Verengerung des Bronchiallumens beim Asthma bronchiale.



Hier werden die durch Bronchialmuskelkrampf (Secretionssteigerung und vasomotorische Gefässerweiterung) verengten Bronchiolen nur durch kräftige Thoraxdehnung genügend erweitert, während der Ausathmung aber noch mehr verengert. Bei forcirter Inspiration sind die Bronchiolen für die Luft hinreichend durchgängig, während die exspiratorische Verstärkung des Intrapulmonaldruckes durch die Steigerung der Verengerung der Bronchiallumina eine wesentliche Erschwerung für den respiratorischen Luftstrom bedeutet. Die Luft verlässt nur langsam die Lungen, die Exspirationsdauer ist erheblich verlängert. Aber ehe die eingeathmete Luft wieder ganz entfernt ist, setzt die neue Inspiration ein. So wird mit jeder Respirationsperiode ein Quantum Luft in der Lunge zurückgehalten und der Thorax geräth in die bekannte Inspirationsstellung.

Die Lungenblähung ist hier eine vorzugsweise inspiratorische (Tendeloo). Davon konnte ich mich zur Zeit der Niederschrift dieser Arbeit selbst an Kranken mit Bronchialasthma überzeugen. Die Einathmung sei sehr erschwert, die Ausathmung gehe leicht, versicherten mich die Kranken. Schon die ganze Körperhaltung weist darauf hin; sie dient der Erleichterung der Inspiration. Die Ausathmung stellt eine Combination dar von Entspannung der Einathemmuskeln und vorsichtiger musculärer Exspiration. Die Unzweckmässigkeit einer raschen forcirten Exspiration bezw. die dadurch hervorgerufene Compression der Bronchiolen konnten wir an unseren Kranken mit Leichtigkeit demonstriren. Zwar gelang es ihnen zu Beginn solcher Exspiration durch energische Contraction der Bauchmusculatur ein geringes Quantum Luft zu exspiriren. Dann aber trat ein plötzlicher Stillstand in der Exspirationsbewegung ein, der Kranke war völlig unfähig, noch weiterhin Luft aus den Lungen auszupressen. Tendeloo vermuthet mit Recht, dass bei einer derartigen allgemeinen Bronchiolenverengerung die abnorme Brustkorbdehnung und damit die Lungenblähung bis zu einem gewissen Grade einen compensatorischen Vorgang darstelle, denn es scheint, als ob erst dann, wenn die Lungen und damit auch die verengerten Bronchiolen statisch einigermaassen gedehnt sind, durch die heftigen Einathembewegungen wirklich genügend Luft die Bronchiolen passiren könnte. Und auch die Abgabe der Luft aus den Lungen kann natürlich nur aus diesem Dehnungszustand Gewinn ziehen.

Ausgelöst wird also der einzelne Asthmaanfall durch einen Reiz auf den Vagus, der von den verschiedensten Stellen des Körpers aus erfolgen kann (A. uterinum, uraemicum etc.). Diese Vagusreizung erzeugt nun den Bronchialmuskelkrampf und, wie Talma und Zwaardemaker nachweisen konnten, auch Contractionen der Larynx- und Trachealmusculatur.

Ist der Bronchialmuskelkrampf heftig und die Exspiration dadurch besonders ungenügend, so kann es durch die starke Retention der CO_2 im Blut zu einem Circulus vitiosus kommen, insofern die CO_2 nun ihrerseits das Vaguscentrum in der Medulla reizt und dadurch den Bronchialkrampf nur noch vermehrt.

Mit dem Asthma cardiale hat sich auch F. A. Hoffmann eingehend beschäftigt.



Ausser durch primär mechanische Circulationsstörungen und deren Folgen können nach Hoffmann derartige Paroxysmen einer cardialen Dyspnoe auch eintreten durch „Schädigung des nervösen Apparates im Herzen, welcher einen directen Einfluss auf das Respirationscentrum ausübt". Diese Schädigung wird z. B. hervorgerufen durch Blutdruckerhöhung bei Arteriosklerose, ferner durch eine Reihe von toxischen Stoffen (alimentäre: Asthma dyspepticum, renale: Asthma uraemicum. Blei, Chlor: Blei-Chlorasthma).

Die Veranlassung zum Ausbruch eines cardio-asthmatischen Anfalls liegt also nach diesem Autor theils in mechanischen, theils in reflectorischen Vorgängen. Hoffmann schildert zwar bei der Beschreibung des Anfalls wie der Kranke dasitzt, „mühsam nach Athem ringend, die Arme aufgestützt, mit aufwärts gezogenen Schultern, um die Muskeln des Schultergürtels für die Erweiterung des oberen Thorax zur Verfügung zu haben". Auch bestätigt der Autor die Erweiterung der Lungengrenzen während des Anfalls, aber bei seinen Ueberlegungen über die Ursachen der paroxysmalen Dyspnoe berücksichtigt er diese ganz specifische Form der Athemnoth gar nicht und daher haben seine Ueberlegungen über Irradiation von Erregungen vom Herz her auf das Respirationscentrum etc. nur bedingtes Interesse.

Nach der heutigen Ansicht kann die asthmatische Lungenblähung nur durch eine ziemlich hochgradige Bronchiolenverengerung erklärt werden und daher muss deren Entstehung und Wesen in erster Linie klar gelegt werden.

Eine mechanische, d. h. durch Blutstauung und erhöhten Blutdruck bedingte Bronchiolenverengerung ist nach Einthoven's überzeugenden Experimenten als directe Ursache der Lungenblähung ausgeschlossen. Die reflectorische Verengerung durch Contraction der Bronchialmuskeln ist nur auf Vagusbahnen möglich.

Es ist daher die Auffassung F. A. Hoffmann's, dass der Vagus mit der paroxysmalen Dyspnoe nichts zu thun habe, nur insoweit gerechtfertigt, als man eine doppelseitige Vaguscompression durch Tumoren bezw. Vaguslähmung nicht verantwortlich machen kann für umschriebene Anfälle von Lungenblähung mit Tachycardie etc., die sich im Lauf von Jahren und Jahrzehnten nur gelegentlich wiederholen.

Solche Anfälle haben Tuczek, Kredel, Honigmann, A. Hoffmann und Langer beschrieben.

Tuczek, Kredel und Langer nahmen als Ursache dieser Erscheinung eine periphere Reizung der Lungen- und gleichzeitige Lähmung des Herzfasern des Vagus an. Die Reizung des Vagus erfolge in Form einer Compression des Nerven durch geschwollene Bronchialdrüsen. Da nun aber die Lungenblähung und Tachycardie nur in Anfällen auftreten, so müssten dementsprechend die Bronchialdrüsen Jahre lang von Zeit zu Zeit an- und abschwellen, um die vorübergehende Compression, d. h. Anfälle auslösen zu können. Darin liegt das Missliche der Annahme solcher peripheren Vagusreizung.

Wir sind vielmehr mit Aug. Hoffmann der Ueberzeugung, dass ebenso wie die den Anfall begleitende Tachycardie und die vaso-



motorischen Symptome (Schweissausbruch, Hautröthung), sowie dyspeptische Erscheinungen (Erbrechen, Aufstossen) so auch die Lungenblähung in diesen Fällen ihren Auslösungsort in der Medulla oblongata hatte.

Wir bezweifeln daher auch, dass das echte Asthma dyspepticum stets unter das Asthma cardiale zu subsummiren ist, wie F. A. Hoffmann will.

Bei diesen Asthmaanfällen soll nämlich nach F. A. Hoffmann eine reflectorische Erregung vom Magen und Darm aus zuerst das Gefässnervencentrum treffen, dabei komme es zur Blutdrucksteigerung. Diese wiederum führe zu einer Mitbetheiligung des Herzens und vom Herz aus soll die Erregung auf das Respirationscentrum irradiiren. So komme die paroxysmale Dyspnoe zu Stande. Irradiationen vom vasomotorischen Centrum direct auf das Respirationscentrum lehnt Hoffmann ab.

Die Hauptsymptome beim Asthma dyspepticum: hochgradige Lungenblähung, Angstgefühle, Kälte der Extremitäten, Schweissausbrüche, Herzklopfen sind vielmehr der Ausdruck einer mehr weniger gleichzeitigen Erregung des Vasomotoren-, Herzbewegungs- und Vaguscentrums in der Medulla oblongata. Die Ursache liegt nach allgemeiner Annahme in einer Autointoxication, die hervorgerufen ist durch Verdauungsschädigungen.

Zuelzer, der die obengenannten klinischen Symptome in mehreren Fällen beobachtet und als Vagusneurose bezeichnet hat, betont als Ursache vorwiegend hartnäckige Verstopfung. In einem seiner Fälle wich die Lungenblähung 15 Minuten nach einer Atropineinspritzung, also wohl durch Lösung eines Bronchialmuskelkrampfes (Einthoven, Beer, Brodie).

Hierher gehören auch die Lungenblähungen bei Angstzuständen Geisteskranker, wie sie schon vor 30 Jahren Griesinger und neuerdings Ziertmann beschreibt. Die Symptome: Lungenblähung, Blutdruckerhöhung, Blässe und Kälte der Haut, Schweiss, weite Pupillen führt Ziertmann mit Recht auf eine Erregung des Vasomotoren- und Vaguscentrums zurück, was ja auch der Auffassung Lähr's entspricht, dass „der Mechanismus der Angst auf Reizung von Oblongatacentren" zurückzuführen sei.

Den Entwicklungsgang aller dieser reflectorischen Lungenblähungen verstehen wir an Hand der Ergebnisse unserer Stenoseversuche. Einerlei ob eine normale oder eine Uebererregbarkeit, Neurose der Lungennerven vorliegt, so resultirt wohl meist aus einer Reizung des Vaguscentrums durch Giftstoffe, psychische Einflüsse oder durch wesentlichen O_2-Mangel und CO_2-Anreicherung des Blutes eine reflectorische Verengerung der Luftwege. Jedenfalls tritt immer die Lungenblähung ein durch inspiratorische Dehnung der Lungen ohne entsprechende exspiratorische Verkleinerung. Es kommt zu Vertiefung der Inspirationen, weil nur so die Luft durch die verengten Wege durchgesogen werden kann. Nun aber spielt auch hier die bei den einzelnen Kranken verschieden starke Empfindung und ebenso differente Reaction auf das Gefühl der Athemerschwerung eine wichtige Rolle. Abgesehen von Bronchialasthmatikern, die im Laufe der Jahre gelernt haben, im Anfall die Athmung entsprechend zu reguliren (siehe unsere Stenoseversuche) geben die Versuchs-



personen bezw. Kranken, die von einer plötzlichen Verengerung der luftzuführenden Wege befallen werden, dem Luftbedürfniss schrankenlos nach. Sie inspiriren so tief wie möglich und lassen sich nicht die Zeit zu genügender Ausathmung. So entsteht Lungenblähung, die ihrerseits wieder die Athemnoth vermehrt. Damit schliesst der Circulus vitiosus, wie wir ihn oben schon besprochen haben.

Im Gegensatz zu der Lungenblähung bei Verengerung der Trachea oder der Athemöffnungen kommt es hier zu keiner Erweiterung der oberen Lungenpartien durch Verstärkung der Exspiration. Hier führt, wie wir an dem Beispiel unserer Bronchialasthmatiker zeigen konnten, der Versuch einer forcirten Exspiration durch Steigerung des Intrapulmonaldrucks zum Verschluss der verengten Bronchiolen und Stillstand der Ausathmungsbewegung.

Bei dem von Jamin beobachteten Hysteriker lag ein schwerer Erregungszustand der Respirationscentren vor. Ob reflectorische Bronchialverengerung bestand, ist nicht zu entscheiden. Am ehesten wird man an eine inspiratorische Lungenblähung wie bei jeder anderen intensiven Körperanstrengung denken dürfen.

Eine Erklärung der durch Körperanstrengung bedingten Volumzunahme der Lunge haben wir noch nicht gegeben. Ehe wir dazu übergehen, möge noch einmal darauf hingewiesen sein, dass es sich bei diesen Volumzunahmen nach den bisherigen spirometrischen Untersuchungen nur um höchstens 400—500 ccm Luft handelt, während z. B. schon der Luftwechsel bei völlig ruhiger Athmung $^1/_2$ Liter beträgt.

Die Bohr'sche Auffassung dieser Erhöhung der Mittelcapacität ist uns schon bekannt. Es ist auch hier der „zwangsmässig die willkürlich forcirte Exspiration hemmende Reflex", welcher die Volumzunahme zu Stande kommen lässt, dadurch die Capillaren erweitert und so einer Ueberanstrengung des Herzens vorbeugt. Gegen diese Theorien spricht schon, dass nach Bohr's und Hasselbalch's Protokollen häufig nach der Anstrengung das Volumen der Lunge schon lange wieder zur Norm zurückgekehrt ist, während Frequenz und Tiefe der Athemzüge ebenso wie die Pulsfrequenz noch um das Mehrfache gesteigert sind.

Durch die Muskelarbeit wird die CO_2-Spannung in den Alveolen und im Arterienblut erhöht. Dadurch wird das Respirationscentrum erregt. Die Folge davon ist, dass die Athemzüge solange verstärkt werden, bis die Spannung der CO_2 in Blut und Alveolarluft wieder ihren früheren Werth erreicht hat (Haldane, Priestley). Nach Zuntz und Geppert rufen die bei der Muskelarbeit entstehenden Säuren die Verstärkung der Athmung hervor. Wie dem auch sein mag, durch die tieferen Inspirationen werden der elastische Brustkorb und die Lungen stärker gedehnt und hätten eine längere Zeit für die Verkleinerung zum normal-exspiratorischen Volumen nöthig. Diese Zeit wird ihnen aber durch die Athemfrequenzzunahme nicht gegönnt. Die neue Einathmung erfolgt, ehe die inspiratorisch gedehnten Alveolen sich exspiratorisch wieder völlig zusammengezogen haben, also ehe die elastische Nachwirkung zu einer vollkommenen geworden ist.



Dieser Vorgang wiederholt sich und so bleibt Luft im Thorax zurück. Natürlich kehren auch bei Schluss der Anstrengung Lunge und Thorax nicht sofort, sondern erst allmählich zu ihrem normal-exspiratorischen Volumen zurück; die unvollkommene elastische Nachwirkung wird ganz allmählich zur vollkommenen.

Wir haben es also hier bei Fehlen jeder Exspirationserschwerung mit einer rein inspiratorischen Volumvergrösserung der Lunge zu thun.

Wir haben uns nun zu fragen, was wird aus Thorax und Lunge, die durch häufige Körperanstrengungen oftmals in einen Dehnungszustand gebracht worden waren? Tritt hier mit der Zeit eine Ueberdehnung der elastischen Gewebe auf? Wir wissen, dass Thorax- und Lungeninhalt von Sportsleuten mit fortschreitender Körperübung zunimmt. Nun stellt Tendeloo den Satz auf, dass es mit den elastischen Lungenelementen gehe, wie mit einer Gummimembran, deren elastische Nachwirkung durch sehr häufige Dehnungen allmählich unvollkommen wird, was wir dann an der Zunahme ihrer Länge sehen. Dagegen ist einzuwenden, dass bei Sportsleuten, bei denen es sich in erster Linie um eine inspiratorische Ueberdehnung der caudalen lateralen und sterno-parasternalen Lungentheile handeln müsste, echtes Emphysem pathologisch-anatomisch bisher nicht beobachtet worden ist. Die Zunahme des mittleren Lungenvolumens bei ihnen als Ausdruck vielfacher intensiver Lungenthätigkeit wird also wohl daher kommen, dass sich das Plus an Luft ganz gleichmässig auf die Lungenalveolen vertheilt, und dass eben bei dieser Zunahme des Thoraxumfanges mehr Alveolen als früher ständig einen gewissen Luftgehalt auch in Körperruhe behalten. Auch die ausserordentlich häufige exspiratorische Dehnung der Alveolen der oberen Lungenabschnitte, wie wir sie bei Trompetenbläsern sehen, führt nach den Untersuchungen von Pretin und Leibkind, sowie von Fischer keineswegs zu chronischem Lungenemphysem. Echtes Emphysem stellt sich nach den Untersuchungen dieser Autoren, sowie ganz besonders nach den Anschauungen, die F. A. Hoffmann in seinem ausgezeichneten Werk über Lungenemphysem niedergelegt hat, nur dann ein, wenn bei diesen Leuten Jahre lang anhaltende Entzündung mit secundärer Verengerung der Bronchien und häufigem anhaltenden Husten besteht. Auch wir glauben, dass das chronische, rareficierende Emphysem nur in der Minderzahl der Fälle durch temporäre Ueberdehnungen bestimmter Lungenabschnitte eintritt. Haben doch Sudsuki und Köhler durch künstliche Trachealstenose beim Thier zwar starke Lungenerweiterung und bemerkenswerther Weise auch Hypertrophie des rechten Herzens hervorgerufen, aber dabei weder Obliteration von Alveolarsepten noch irgendwelche Schädigung der elastischen Elemente gefunden.

Die schwere, inspiratorische Blähung der gesunden Lunge, die auftritt bei Verstopfung des Hauptbronchus der anderen Lunge, entsteht allerdings ohne Verengerung der Luftwege der gesunden Lunge, aber hier handelt es sich um ein vicarirendes Emphysem, das der Schrumpfung der verschlossenen Lunge entsprechend langsam zunimmt.

Fassen wir die **wichtigsten Punkte** noch einmal zusammen, so wäre zu sagen: Ob man den Thorax erst bewusst in Inspirationsstellung bringt



und nun eine Zeit lang ruhig aus und ein athmet oder ob man bei Uebergang von normaler zu vertiefter Athmung absichtlich bezw. aus Ungeschicklichkeit die Ausathmung unzureichend ausführt und so die Lungen mit Luft vollpumpt, ist im Effect gleichgültig: Mit der Rückkehr zur normalen, ruhigen Athmung verschwindet eine derartige Veränderung des Lungenvolumens sofort.

Eine mässige Volumzunahme der Lunge bis höchstens 500 ccm beobachten wir bei und nach Körperanstrengung. Es handelt sich dabei um einen rein inspiratorisch entstandenen Ueberdehnungszustand hauptsächlich der unteren seitlichen Thorax- und Lungenpartien.

Die Verkleinerung dieser Partien bis zum normal exspiratorischen Volumen erfolgt meist innerhalb der 1. Viertelstunde nach Beendigung der Körperanstrengung.

Weder bei jener willkürlichen Aenderung des Lungenvolumens noch bei derjenigen durch einmalige Körperanstrengung ist eine bleibende, inspiratorische Ueberdehnung der betreffenden Brustwand- und Lungenabschnitte bisher beobachtet worden. Ebenso wenig ist darüber etwas bekannt, dass häufig wiederholte Körperanstrengungen die Brustwand- und Lungenelasticität schädigen.

Schwere Lungenblähung tritt, normale Lungen vorausgesetzt, nur ein bei reflectorischer oder mechanischer (Bronchiolitis) Verengerung des Bronchialsystems sowie bei Stenosen der oberen Luftwege bezw. deren Oeffnungen.

Handelt es sich um eine allgemeine Verengerung des Systems der kleineren Bronchien, so trägt die Lungenblähung rein inspiratorischen Charakter.

Bei den hochsitzenden Stenosen der oberen Luftwege und deren Oeffnungen geht meist die inspiratorische Dehnung der lateralen, caudalen Thoraxpartien mit einer exspiratorischen Blähung der oberen Lungenabschnitte einher. Voraussetzung ist, dass die Aus- und Einathmung gleichmässig stark oder nur die Ausathmung erschwert ist.

Nur bei diesen schweren Lungenblähungen kann es schon nach einmaliger Ueberdehnung zu dauerndem Elasticitätsverlust der betreffenden Partien kommen, d. h. zu einem echten Lungenemphysem (Keuchhusten, Ertrinken).

Der Grad der Lungenblähung und die Schnelligkeit ihres Eintritts hängen von der Stärke der Inspirationen ab und diese wieder entsprechen den objectiven Veränderungen, dabei aber auch dem bei den einzelnen Versuchspersonen und Kranken — ceteris paribus — so sehr verschiedenen Luftbedürfniss bezw. der Empfindlichkeit gegen Athemerschwerung.

Literatur.

Albu und Caspari, Deutsche med. Wochenschr. 1903. No. 3. S. 252.

Beck und Dohan, Ueber Veränderung der Herzgrösse im heissen und kalten Bade. Münchn. med. Wochenschr. 1909. No. 4.

Beer, Ueber den Einfluss der peripheren Vagusreizung auf die Lunge. Du Bois Reymond's Archiv. 1892.



Bohr, Wien. med, Wochenschr. 1907.
Derselbe, Die functionelle Bedeutung des Lungenvolumens in normalen und pathologischen Zuständen. Aus d. Verhandl. d. Gesellsch. Münchn. Naturf. u. Aerzte. 1907. 1 u. 2. IX. C.
Derselbe, Die functionellen Aenderungen in der Mittellage und Vitalcapacität der Lungen. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1907. Bd. 88.
Derselbe, Zur Theorie der Entstehung des Lungenemphysems. Centralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. des Stoffwechsels. N. F. 1908. 3. No. 7.
Einthoven, Ueber die Wirkung der Bronchialmuskeln, nach einer neuen Methode untersucht, und über Asthma nervosum. Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiologie. 1892. Bd. 51.
Gad, Respiration. Eulenburg's Realencyklopädie. Bd. 20. S. 367.
Hasselbalch, 1. Ueber die Einwirkung der Temperatur auf die vitale Mittellage der Lungen. — 2. Ueber die Totalcapacität der Lungen. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 93. H. 1 u. 2.
Hofbauer und Holzknecht, Zur Physiologie und Pathologie der Athmung. Mittheil. a. d. Laborat. f. radiolog. Diagnostik u. Ther. im k. k. allgem. Krankenhaus in Wien. Gust. Fischer, Jena. 1907.
Hofbauer, Zur Frage nach der Entstehung der Lungenblähung. Deutsche med. Wochenschr. 1908. No. 51.
Hoffmann, F. A., Emphysem und Atelectase. Spec. Path. u. Therapie. Nothnagel. 1900. Bd. XIV. II. 3. Wien.
Derselbe, Asthma cardiale. Deutsche Klinik. 1907. Bd. IV.
Hoffmann, Aug., Die paroxysmale Tachycardie. Wiesbaden. 1900. Bergmann.
Jamin, Zwerchfell und Athmung. Atlas und Grundriss der Röntgendiagnostik in der inn. Med. Dr. Groedel, München. Lehmann's Verlag. 1909.
Köhler, Ueber die Compensation mechanischer Respirationsstörungen und die physiologische Bedeutung der Dyspnoe. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 7. S. 1.
Kredel, Zur Lehre von den Vagusneurosen. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 30.
Lähr, Die Angst. Berl. Klinik. 1893. H. 58.
Liebermeister, Zur normalen und pathologischen Physiologie der Athmungsorgane. Deutsch. med. Wochenschr. 1908. S. 1669.
Morawitz und Siebeck, Die Dyspnoe durch Stenose der Luftwege. I. Gasanalytische Untersuchungen. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 97. H. 3 u. 4.
Moritz, Ueber functionelle Verkleinerung des Herzens. Münchn. med. Wochenschr. 1908. No. 14.
Derselbe, Ueber orthodiagraphische Untersuchungen am Herzen. Ebendas. 1902. H. 1. No. 1.
Derselbe, Ebendas. 1901.
Moritz und Dietlen, Ueber das Verhalten des Herzens nach langdauerndem und anstrengendem Radfahren. Ebendas. 1908. No. 10.
Pretin und Leibkind, Kann durch Glasblasen ein Lungenemphysem erzeugt werden? Ebendas. 1904. H. 13.
Rubow, Untersuchungen über die Athmung bei Herzkrankheiten. Ein Beitrag zum Studium der Pathologie des kleinen Kreislaufs. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1908. H. 3 u. 4.
Sänger, Ueber Asthma und dessen Behandlung. Berlin 1910. Karger.
Derselbe, Deutsche Aerzte-Zeitung. 1906.
Schieffer, Ueber Herzvergrösserung in Folge Radfahrens. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 89. H. 5 u. 6. 1907.



Schott, Zur Frage der acuten Herzüberanstrengung. Münch. med. Wochenschr. 1908. No. 18.

Derselbe, Ebendas. 1890.

Siebeck, Die Dyspnoe durch Stenose der Luftwege. II. Die Einstellung der Mittellage der Lunge. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 97. H. 3 u. 4.

Speck, Physiologie des menschlichen Athmens. Leipzig 1892.

Tendeloo, Die functionelle Bedeutung des Lungenvolumens in normalen und pathologischen Zuständen. Aus d. Verhandl. deutsch. Naturf. u. Aerzte. 1907. 1. 2. IX. C. 74b.

Derselbe, Studien über die Ursachen der Lungenkrankheiten. Wiesbaden. J. Bergmann. 1902.

Tuczek, Ueber Vaguslähmungen. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 21.

Ziertmann, Ueber acute Lungenblähung bei Angstzuständen Geisteskranker. Münchn. med. Wochenschr. 1894. No. 38 u. 39.

Zuelzer, Ueber Vagusneurose. Centralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels. N. F. 1908. 3. No. 3.



XXXV.

Aus der chemischen Abtheilung des k. k. serotherapeutischen Institutes in Wien (Hofrath Prof. Dr. R. Paltauf.)

Untersuchungen über die physiologisch wirksame Substanz der Schilddrüse.

Von

Priv.-Doc. Dr. **Ernst P. Pick** und Priv.-Doc. Dr. **Friedr. Pineles.**

Bekanntlich hat E. Baumann[1]) im Jahre 1896 durch Spaltung der Schilddrüse mit 10proc. Schwefelsäure eine Substanz dargestellt, die er als das einzig wirksame und lebenswichtige Princip in der Schilddrüse bezeichnete. Dieses Thyrojodin — späterhin Jodothyrin genannt — ist ein amorpher, wasserunlöslicher und alkohollöslicher Körper, der einen hohen Jodgehalt (in gereinigtem Zustand gegen 10—14,5 pCt.) aufweist. Die grosse physiologische Bedeutung des Jodothyrin erschloss Baumann aus verschiedenen Thatsachen. Vor allem wirke Jodothyrin verkleinernd auf Kröpfe[2]) und beeinflusse den Stoffwechsel[3]) bei Menschen und Thieren analog dem Extracte aus Schilddrüsen (Steigerung der Harnstoff- und Stickstoffausscheidung), ferner erweise es sich als wirksam bei Fettsucht[4]), erzeuge in grossen Dosen charakteristische Vergiftungserscheinungen[5]) und sei endlich im Stande, das idiopathische Myxödem beim Menschen[6]) und die acuten Krampferscheinungen thyreoidectomirter Thiere[7]) zu beseitigen. Der Ansicht Baumann's schlossen sich die meisten Autoren an, während einige ihr nicht beipflichteten.

Prüft man nun kritisch nach dem gegenwärtigen Stande unserer

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1895/96. Bd. 21. S. 319.

2) Roos, citirt nach Baumann, Münch. med. Wochenschr. 1896. S. 309 und Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1895/96. S. 19; Bruns, Verhandl. d. Congr. f. inn. Med. in Wiesbaden. 1896. S. 126.

3) Roos, Münch. med. Wochenschr. 1896. S. 1157; Treupel, Ebendas. 1896. S. 117.

4) Ewald, Verhandl. d. Congr. f. inn. Med. in Wiesbaden. 1896. S. 100; Grawitz, Münch. med. Wochenschr. 1896. S. 312; Hennig, Ebendas. 1896. S. 313.

5) Roos, citirt nach Baumann, Münch. med. Wochenschr. 1896. S. 309.

6) Leichtenstern, citirt nach Baumann, Münch. med. Wochenschr. 1896. S. 309; Ewald, l. c.

7) E. Baumann u. E. Goldmann, Münch. med. Wochenschr. 1896. S. 1153.



Kenntnisse die von Baumann und den übrigen Forschern bezüglich der physiologischen Wirkung des Jodothyrin mitgetheilten Versuche, so gelangt man zur Annahme, dass die differirenden Angaben zweifellos darauf beruhen, dass die Versuchsergebnisse zum Theil auf unrichtigen Voraussetzungen fussen. Vor allem sind hier jene Arbeiten zu nennen, die sich mit der Wirkung des Jodothyrin auf experimentell erzeugte Ausfallserscheinungen beschäftigen. Schon Baumann hat gemeinschaftlich mit Goldmann[1]) an „thyreoidectomirten" Hunden die acuten Erscheinungen der Tetanie durch Jodothyrinfütterung zu bekämpfen versucht. Er kam zu dem Ergebniss, dass die regelmässige Darreichung von Jodothyrin bei „schilddrüsenlosen" Hunden die tetanischen Erscheinungen unterdrücke, und die Tetanie sich erst nach der Entziehung des Jodothyrin entwickle. Während manche Autoren wie Hildebrandt[2]), Hofmeister[3]), Spoto[4]), Irsai[5]) bei ihren Versuchen zu dem gleichen Resultate gelangten, konnten andere wie Gottlieb[6]), Notkin[7]) und Stabel[8]) keine günstige Beeinflussung der tetanischen Krämpfe durch Jodothyrinfütterung wahrnehmen.

Alle diese Angaben erscheinen in einem ganz anderen Lichte, wenn man sie vom Standpunkt unserer jetzigen Kenntnisse beurtheilt und die der Schilddrüse angelagerten Organe — die Epithelkörperchen — in ihrer physiologischen Wirkung würdigt. Die Abtrennung der Epithelkörperchen von der Schilddrüse, wie sie durch zahlreiche experimentelle Arbeiten der letzten Jahre vorgenommen wurde, hat nach mancher Richtung aufklärend für die Erkenntniss der Function der Schilddrüse gewirkt. Die übereinstimmenden Ansichten aller Forscher gehen dahin, dass die anatomisch der Schilddrüse so innig angegliederten Epithelkörperchen functionell völlig selbstständige und von der Schilddrüse in bestimmten Grenzen unabhängige Organe darstellen. Wir unterscheiden jetzt strenge von einander zwei getrennte Krankheitsbilder, von denen wir das eine — das Myxödem — auf den Ausfall der Schilddrüse und das andere — die Tetanie — auf den Wegfall der Epithelkörperchen zurückführen. Der experimentelle Nachweis der getrennten Function dieser beiden Organe lässt sich bei gewissen Thierarten bequem durchführen, während er bei anderen nur bei Befolgung bestimmter, subtiler Operationsmethoden gelingt. So ist die Exstirpation der Schilddrüse bei Hunden und Katzen in Folge der eigenthümlichen Lage der Epithelkörperchen nur mit der gleichzeitigen Entfernung der inneren, im Schilddrüsenparenchym gelegenen Epithelkörperchen möglich, vorausgesetzt dass eine durch einen besonderen Kunstgriff bewerkstelligte Schonung der äusseren, der Schilddrüse meist anliegenden

1) Baumann und Goldmann, l. c.
2) Berl. klin. Wochenschr. 1896. S. 826.
3) Deutsche med. Wochenschr. 1896. S. 354.
4) Giorn. Assoc. Napolet. d. med. e natural. 1896. No. 5 u. 6, citirt nach Maly's Jahresbericht für Thierchemie. 1897. Bd. 27. S. 487.
5) Münch. med. Wochenschr. 1896. S. 1249.
6) Deutsche med. Wochenschr. 1896. S. 235.
7) Wien. klin. Wochenschr. 1896. S. 980.
8) Berl. klin. Wochenschr. 1897. S. 721 und 747.



Epithelkörperchen versucht wird. Hieraus geht hervor, dass alle experimentellen Versuche, die vor der genauen Kenntniss der Epithelkörperchen bezüglich der Schilddrüsenfunction an Hunden und Katzen angestellt worden sind, sich fast immer auf gemeinsame Ausfallserscheinungen der Schilddrüse und der Epithelkörperchen beziehen. Diese Verhältnisse sind, wie ohne Weiteres einleuchtet, von allergrösster Bedeutung bei Beurtheilung der an der Schilddrüse ausgeführten Experimente. Durchmustert man die Arbeiten Baumann's und der anderen Forscher, so findet man, dass sie die Wirksamkeit des Jodothyrin fast ausnahmslos an Thieren erprobten, denen bei der „Thyreoidektomie" die Schilddrüse sammt den Epithelkörperchen entfernt wurde und deren acute Krankheitserscheinungen fast ausschliesslich durch den Wegfall der Epithelkörperchen bedingt waren. Hieraus erhellt, dass allen diesen experimentellen Untersuchungen bezüglich der Wirksamkeit des Jodothyrin, gleichgiltig ob sie in bejahendem oder verneinendem Sinne ausgefallen sind, keine Beweiskraft innewohnt. Dem Einwand, dass möglicher Weise mit dem Jodothyrin auch Epithelkörpersubstanz zur Darreichung gelangte, worauf das scheinbare Schwinden der tetanischen Krämpfe bezogen werden könnte, muss entgegengehalten werden, dass nach Untersuchungen des einen[1]) von uns die innerliche und subcutane Verabfolgung selbst grosser Mengen reiner Epithelkörpersubstanz bei tetaniekranken Menschen und Thieren ganz wirkungslos war.

Für die Beurtheilung der Wirkung des Jodothyrin wären von viel grösserer Bedeutung die Beobachtungen von idiopathischem Myxödem, einer Erkrankung, die zweifellos auf einer Insufficienz der Schilddrüse beruht. Wenn auch nur wenige Untersuchungen über diese Frage vorliegen, so zeigen sie, dass die Darreichung von Jodothyrin eine Besserung des Zustandes herbeigeführt hat. In diesem Sinne berichten Leichtenstern[2]), Ewald[3]), Magnus-Levy[4]). Von allen diesen Beobachtungen sind am werthvollsten die Fälle von Magnus-Levy, weil bei ihnen exacte Stoff- und Gaswechselversuche vorgenommen wurden, während sich die beiden ersten Autoren in der Beurtheilung der Wirksamkeit des Jodothyrin nur auf klinische Beobachtungen stützen. Nach Magnus-Levy ist die Wirkung des Jodothyrin beinahe identisch mit der Wirkung der Schilddrüsensubstanz, so weit sich diese in der Erhöhung des Gesammtumsatzes des Körpers (Erniedrigung des Respirationscoefficienten) und in der Herabsetzung des Körpergewichtes (durch Verlust an Wasser, Stickstoff und Fett) ausprägt. Auf die kritische Würdigung dieser Untersuchungen kommen wir später zurück.

1) F. Pineles, Arbeiten aus dem Neurolog. Institut an der Wiener Universität. Festschrift f. Prof. Obersteiner. 1907. Bd. 16. S. 437 und Sitzungsberichte der Kais. Akad. d. Wissenschaft. in Wien. Mathem. naturw. Classe. Bd. 117. Abth. III. Januar 1908.

2) l. c.

3) l. c.

4) Zeitschr. f. klin. Medicin. 1904. Bd. 52. S. 201.



Baumann führt ferner gewisse physiologische und klinische Erscheinungen nach Jodothyringebrauch auf specifische Wirkungen dieses Körpers zurück, die mit der physiologischen Function der Schilddrüse in Einklang stehen sollen, wie z. B. Verkleinerung der Kröpfe, Beeinflussung des Stoffwechsels im Sinne einer Steigerung der Harnstoff- und Stickstoffausscheidung, günstige Wirkung bei Adipositas, Auftreten von charakteristischen Vergiftungserscheinungen bei Anwendung grosser Dosen. Alle diese Merkmale tragen jedoch bei näherer Betrachtung nichts Specifisches an sich und können durch andere Momente bedingt sein. So ist es bekannt, dass gerade die Darreichung von Jod, selbst in geringfügigsten Dosen, wie sie bereits den Präparaten Baumann's entsprechen, alle oben angeführten Erscheinungen in dem extremsten Maasse hervorzurufen vermag. Die tägliche Verabfolgung von 0,1 Jodnatrium kann bei gewissen, hierzu disponirten Individuen zu rapider Abnahme der Struma und einer tiefgehenden Beeinflussung des Stoffwechsels (hochgradige Abmagerung mit ihren Folgezuständen) führen. Schon aus diesem Umstande geht hervor, dass Baumann's Annahme von der Specifität der vorher angeführten Erscheinungen keine zwingende ist.

Endlich wäre noch darauf hinzuweisen, dass von einzelnen Forschern, insbesondere von v. Cyon[1]) dem Jodothyrin ganz charakteristische Einwirkungen auf den Circulationsapparat zugeschrieben wurden. In neuerer Zeit wurde aber festgestellt [Isaac und v. den Velden[2]), v. Fürth und C. Schwarz[3])], dass gewisse jodirte Eiweisskörper bezw. deren Spaltungsproducte dieselbe Wirkung ausüben, und dass somit dem Jodothyrin weder in seiner acuten, noch in seiner chronischen Einwirkung auf den Circulationsapparat etwas für die Schilddrüse Eigenthümliches zukomme.

Fassen wir die Resultate der bisher vorliegenden Untersuchungen zusammen, so gelangen wir zu folgendem Ergebniss: Weder in der Heilwirkung bei experimentell erzeugter Tetanie, noch in der Einwirkung auf den Stoffwechsel oder auf den Circulationsapparat können wir irgend etwas für das Jodothyrin Specifisches und Charakteristisches erblicken.

Wie bereits früher erörtert wurde, stellt das Myxödem jene Krankheit dar, die einzig und allein auf den Ausfall der Schilddrüse zurückzuführen ist. Deshalb sind wir bei unseren Untersuchungen über die wirksame Substanz der Schilddrüse von diesem Krankheitsbilde ausgegangen und suchten festzustellen, ob die Verfütterung irgend eines aus der Schilddrüse hergestellten Präparates die specifische Wirkung der Schilddrüse bei schilddrüsenlosen Thieren ersetzen könne. Zu unseren Versuchen wählten wir jene Thierart, bei der einerseits eine möglichst scharfe Trennung zwischen Schilddrüse und Epithelkörperchen möglich und andererseits das myxödematöse Krankheits-

1) Pflüger's Archiv. 1898. Bd. 70. S. 126 u. 511, sowie Bd. 73. S. 42.

2) Verhandl. d. Congr. f. inn. Med. 1907. S. 307.

3) Pflüger's Archiv. 1908. Bd. 124. S. 113 und Verhandl. d. Congr. f. innere Med. 1908. S. 400.



bild am deutlichsten ausgesprochen war. Das beste Material für solche Versuche stellen Ziegen oder Schafe dar, von denen schon v. Eiselsberg[1]) gezeigt hat, dass sie auf Entfernung der Schilddrüse mit den ausgesprochenen Zeichen des Cretinismus reagiren. Hunde und Katzen kamen aus den früher auseinandergesetzten Gründen nicht in Betracht. Wir wählten ausschliesslich junge, meist 6—8 wöchige Ziegen, da wir uns durch frühere Versuche überzeugt hatten, dass bei einjährigen und älteren Tieren dieser Gattung das Krankheitsbild ein sehr dürftiges ist, mitunter überhaupt keine Krankheitserscheinungen zu Tage treten.

Vor allem erschien es nothwendig, festzustellen, ob unser Ausgangsmaterial, als welches wir Schweineschilddrüsen benützten, im Stande war, bei myxödematösen Ziegen die Schilddrüsenfunction zu ersetzen, da Baumann angegeben hat, aus Schweineschilddrüsen kein wirksames Jodothyrin erhalten zu haben. Weiter suchten wir auf diesem Wege zu ermitteln, ob Jodothyrin überhaupt eine Wirkung besitze, und ob andere Bestandtheile und Spaltungsproducte der Schweineschilddrüsen die Schilddrüsenfunction zu ersetzen vermögen. Dabei war auch die Entscheidung der Frage von Wichtigkeit, ob der wirksame Bestandtheil an den genuinen Eiweisskörpern haftet, und in wie weit die Spaltung dieser Eiweisskörper ohne Schädigung des wirksamen Bestandtheiles vorgenommen werden kann.

Zu den Fütterungsversuchen wurde das Jodothyrin von Baumann, das von der Firma Bayer in Elberfeld hergestellt wird, verwendet. Die anderen Präparate wurden in folgender Weise dargestellt. Schweineschilddrüsen frisch geschlachteter Thiere wurden präparirt, faschirt und mit einprocentiger Kochsalzlösung unter reichlichem Toluolzusatz bei Zimmertemperatur oder im Kühlraum durch Wochen und Monate extrahirt. Diese Kochsalzextracte, die nach Baumann die wirksame Substanz enthalten, waren stark eiweisshaltig und wurden durch Aussalzen mit Ammonsulfat in die Globulin- und Albuminfractionen, wie sie Oswald bei der Darstellung seines Thyreoglobulin vorgenommen hatte, zerlegt. So wurde das Thyreoglobulin durch Fällung mit dem gleichen Volumen Ammonsulfat hergestellt und aus dem Filtrat desselben durch Essigsäurefällung das Albumin resp. Thyreoproteid (Notkin) gewonnen. Die beiden Präparate wurden im Brutschrank unter Zusatz der doppelten Gewichtsmenge Cacao getrocknet, fein pulverisirt und zu Pillen von verschiedenem Gewicht geformt. Zur Darstellung der Spaltungsproducte bedienten wir uns sowohl der peptischen als auch der tryptischen Verdauung, wobei wir diese Fermente, um verschiedene Spaltungsprodukte zu erhalten, kürzere und längere Zeit auf Schilddrüsen einwirken liessen. Die Schilddrüsen wurden zu diesem Zweck fein zerhackt, in Kochsalzlösung aufgeschwemmt, mit dem gleichen Volumen $^{8}/_{10}$ proc. Salzsäure unter Hinzufügung der entsprechenden Menge amerikanischen Pepsins (Pepsin Fairchild) einmal 2 Tage, dann 3 Monate lang im Brutschrank der Verdauung überlassen, wobei stets für Zusatz frischer Verdaungssalzsäure sowie frischen Fermentes gesorgt wurde. Nach Unterbrechung der Verdauung wurde das Verdauungsgemisch filtrirt, mit Soda neutralisirt und

1) Archiv f. klin. Chirurgie. 1895. Bd. 49. S. 207 ff.

im Vacuum zur Trockene eingedampft. Es resultirte nach langdauernder Verdauung ein Syrup, der den charakteristischen Peptongeruch darbot. Er wurde mit der doppelten Gewichtsmenge Cacao versetzt und getrocknet und aus diesem Gemisch Pastillen hergestellt. Die nach kurzdauernder Verdauung gewonnene Lösung wurde mit Ammonsulfat ausgesalzen, indem durch Zusatz des gleichen Volumen gesättigter Ammonsulfatlösung die sogenannten „primären" Albumosen und durch völlige Salzsättigung des Filtrats die sogenannten „secundären" Albumosen gewonnen wurden. Auf eine weitere Fractionirung des Albumosengemenges wurde vorläufig verzichtet. Es liess sich zeigen, dass nach zweitägiger Verdauung noch ein sehr grosser Theil der in Lösung gegangenen Schilddrüsenverdauungsproducte durch Ammonsulfat fällbar war. Die tryptische Verdauung wurde in analoger Weise in Soda-alkalischer Lösung und unter Verwendung von Trypsin Rhenania durchgeführt. Die so gewonnenen Verdauungslösungen wurden nach Neutralisation ebenfalls im Vacuum eingedampft und der mit dem doppelten Gewicht Cacao versetzte Syrup getrocknet und zu Pillen verarbeitet.

Wir theilen im Folgenden die Versuche mit, die wir zur Prüfung der Wirksamkeit des durch Kochsalzextraction der Schweineschilddrüsen gewonnenen Präparates angestellt haben und reihen daran die Versuche über die Wirkung des Jodothyrin und der anderen Präparate und zwar des Thyreoglobulin, Thyreoproteid, sowie der Spaltungsproducte nach kurzer und langer peptischer Verdauung und der Trypsinspaltungsproducte.

Behufs Vornahme der Fütterungsversuche wurde eine grössere Anzahl junger (6—8wöchiger) Ziegen thyreoidectomirt. Bei den meisten entwickelte sich im Verlaufe von 2—3 Monaten das typische Krankheitsbild des Myxödem und Cretinismus: Zurückbleiben im Wachsthum, cretinoide Schädelbildung, Plumpheit der Extremitäten, aufgetriebenes Abdomen, myxödematöse Schwellungen, besonders am Halse und im Gesichte, struppiges Fell, grosse Trägheit der Bewegungen und grosse körperliche Schwäche, häufig auch schnarchendes Athmen, bedingt durch myxödematöse Schwellungen in den oberen Luftwegen. Bemerkenswerth ist der Umstand, dass bei manchen Thieren die Ausfallserscheinungen erst nach 3—6 Monaten auftraten und bei einigen völlig ausblieben. Zu unseren Versuchen wurden ausschliesslich typisch cretinöse Thiere verwendet.

I. Versuche mit Schweineschilddrüsen.

Mit Schweineschilddrüsenextract wurden 3 myxödematöse Ziegen behandelt.

Bock 6. 7 Wochen alt; thyreoidectomirt am 30.4.1907. Im Monate Juli zeigen sich bereits die deutlichen Erscheinungen des Schilddrüsenausfalls (Zwergwuchs, grosse körperliche Schwäche, Trägheit der Bewegungen, plumpe Schädelform, aufgetriebenes Abdomen). Das Thier erhält vom 28. 7.—10. 10. Schweineschilddrüsen in Form von Pastillen, deren jede 2,0 g lufttrockene Schilddrüsensubstanz enthält, im Ganzen 106 g per os zugeführt. Am 11. 10. bietet das Thier mit Ausnahme des noch etwas plumpen Schädels einen ganz normalen Eindruck dar, ist lebhaft, springt herum, die Hoden sind gut entwickelt. Die Schilddrüsenbehandlung wird ausgesetzt. Am 10. 11.

beobachtet man wieder Symptome einer Verschlimmerung. Am 4. 12. ist das Thier sehr ruhig, zeigt die cretinoide Veränderung des Schädels; Hoden kleiner, hier und da hört man schnarrende Athemzüge. 26. 12. ist das Thier äusserst matt, liegt grösstentheils ruhig da, zeigt ein stark aufgetriebenes Abdomen und myxödematöse Polster an den Augenbrauenbogen.

Bock 2. 8 Wochen alt, thyreoidectomirt am 16. 4. 1907. Erst Anfangs October zeigen sich deutliche Erscheinungen des Cretinismus. Das Thier liegt ruhig da; wird es auf die Beine gestellt, so knickt es sofort wieder ein, kann sich nicht vorwärts bewegen. Das Wachsthum ist stark zurückgeblieben, Abdomen aufgetrieben, Hoden verkümmert. Vom 11. 10.—26. 12. bekommt es per os Schilddrüsenextract (im Ganzen 312 g lufttrockene Schilddrüsensubstanz). Schon Anfangs December ist das Thier lebhaft, geht im Stall herum; Abdomen nur mässig aufgetrieben.

Ziege 10. 7 Wochen alt, thyreoidectomirt am 3. 4. 1908, bietet erst im November die ausgeprägten Zeichen des Myxödems und Cretinismus dar. Vom 20. 1. bis 27. 2. 1909 Schilddrüsenbehandlung; täglich 2 Pillen zu 1 g lufttrockener Schilddrüsensubstanz. Deutliche Besseruug aller Symptome im Laufe der nächsten 4 bis 6 Wochen.

Aus zahlreichen klinischen Erfahrungen ist es bekannt, dass die Fütterung mit Schilddrüsen der verschiedensten Thierarten auf die Erscheinungen des Myxödem günstig einwirkt. Auch die angeführten Versuche an cretinösen Ziegen lehren, dass Schweineschilddrüsen, aus denen Baumann kein wirksames Jodothyrin darzustellen vermochte, in Mengen von 1—2 g pro Tag dargereicht, im Stande sind, die Thiere in 4—6 Wochen vom Myxödem zu heilen. Ausserdem zeigt sich in dem ersten Versuche (Bock 6), dass schon 5—6 Wochen nach dem Aussetzen der Schilddrüsenfütterung das alte Bild des Myxödem sich entwickelt und bald die volle Höhe erreicht. Dieser Befund steht in vollkommener Uebereinstimmung mit den klinischen Beobachtungen an thyreoaplasischen Menschen. Auch bei diesen muss die Schilddrüsenbehandlung immer fortgesetzt werden, da nach deren Unterbrechung sich wieder Rückfälle einstellen[1]).

II. Versuche mit Jodothyrin.

Ziege 1. 8 Wochen alt, thyreoidectomirt am 15. 4. 1907. Im Juli zeigen sich Erscheinungen des Myxödems und Cretinismus. 24. 7. Tier sehr abgemagert, matt, erhält sich kaum auf den Beinen, myxödematöse Schwellung der Haut am Halse und im Gesicht. Vom 24. 7.—12. 10. Fütterung mit Jodothyrin (täglich 1 Tablette à 0,3, im Ganzen 81 Tabletten). Am 12. 10. zeigt das Thier noch immer Zwergwuchs, Gesichtsausdruck und Schädelbildung cretinös, grosse Mattigkeit, myxödematöse Schwellung besteht fort. Vom 12. 10.— 7. 11. wird die Behandlung ausgesetzt. Am 7. 11. bietet das Thier einen unveränderten Befund dar. Vom 7. 11.—30. 11. täglich je 2 Jodothyrintabletten (im Ganzen 48 Stück). Am 30. 11. hört man schnarchendes Athmen, das Abdomen ist sehr aufgetrieben, Myxödem an den oberen Augenlidern. Vom 10. 12.—20. 12. je 3 Jodothyrintabletten täglich. Am 21. 12. Exitus. Die Sektion

1) Wie früher erwähnt wurde, konnten wir oft nach der Schilddrüsenexstirpation erwachsener Ziegen keine deutlichen Erscheinungen des Myxödem wahrnehmen; es wird deshalb Sache weiterer Untersuchungen sein, festzustellen, ob in ihrer frühesten Jugend thyreoidectomirte, cretinöse Ziegen von einem bestimmten Alter an der Schilddrüsendarreichung entbehren können, zumal nach unseren bisherigen Erfahrungen 6—7 monatige Ziegen nach Schilddrüsenexstirpation noch cretinös werden.

ergiebt sulziges Gewebe in der Haut des Halses, Gesichts, im Herzbeutel, im Mesenterium. Aorta makroskopisch normal. Am Gesicht und Schädel deutliche cretinoide Knochenveränderungen.

Ziege 5. 6 Wochen alt, thyreoidectomirt am 30. 4. 1907. Das Thier zeigt erst im November die ausgeprägten Erscheinungen des Myxödems und Cretinismus. Vom 12. 10.—30. 11. werden täglich je 2 Jodothyrintabletten verabreicht (zusammen 96 Tabletten à 0,3). Am 30. 11. lautes Schnarren beim Athmen wahrnehmbar, hochgradige Abmagerung, aufgetriebener Unterleib; das Thier steht ganz ruhig da, lässt sich leicht zu Boden werfen und kann sich nur mit Mühe wieder erheben. In der Nähe der Augenbrauenbogen myxödematöse Schwellungen. Am 6. 12. Exitus. Bei der Obduction findet sich deutliches Myxödem vor; die Aorta zeigt zahlreiche verkalkte Plaques.

Ziege 7. 7 Wochen alt, thyreoidectomirt am 9. 4. 1907. Im Laufe der Monate November und December entwickeln sich die charakteristischen Ausfallserscheinungen (schweres Myxödem, Zwergwuchs, grosse körperliche Schwäche, ballonförmig aufgetriebenes Abdomen). Das Thier erhält vom 4. 1.—31. 3. 1908 täglich je 2—3 Jodothyrintabletten (zusammen 255 Stük). Das Verhalten des Thieres bleibt unverändert. Am 3. 4. wird ein Blutdruckversuch ausgeführt und hierauf das Thier getödtet. Die Obduction ergiebt deutliches Myxödem; Aorta makroskopisch normal.

Ziege 23. 6wöchig, thyreoidectomirtt am 16. 4. 1908. Schon Ende Juni deutliches Myxödem, grosse Hinfälligkeit. Vom 26. 6.—26. 9. täglich je 2 Tabletten Jodothyrin (im Ganzen 184 Tabletten). Am 25. 9. ist das Thier sehr schwach, im Wachsthum sehr zurückgeblieben; das Abdomen enorm aufgetrieben, beim Athmen lautes Schnarren hörbar, myxödematöse Schwellungen am Halse und hinter den Augen. Am 7. 11. Exitus. Die Section ergiebt reichlich sulziges Gewebe in der Pleura, im Pericard und Peritoneum; Schädel cretinoid verändert, Aorta makroskopisch normal.

Ziege 13. 7wöchig, thyreoidectomirt am 10. 4. 1908. Ende Juni deutliches Myxödem, grosse Mattigkeit. Vom 26. 6.—26. 9. täglich je 2 Jodothyrintabletten (im Ganzen 184 Tabletten). Am 25. 9. ist das Thier unverändert; Habitus cretinös, Myxödem deutlich.

Bock 3. 8 Wochen alt, thyreoidectomirt am 14. 4. 1907. Im Juli deutliches Myxödem; das Thier bekommt, nachdem Fütterung mit Trypsinpräparaten (vom 25. 7.—1. 9.) zu keiner Besserung des Zustandes geführt hat, vom 2. 9.—5. 10. täglich je 1 Jodothyrintablette (im Ganzen 34 Stück). Das Myxödem bleibt unverändert.

Die hier mitgetheilten Versuche lehren, dass junge Ziegen, die nach der Entfernung der Schilddrüse die ausgeprägten Zeichen des Myxödems aufwiesen, selbst nach reichlicher, Monate lang fortgesetzter Fütterung mit Jodothyrin (39—250 Stück Tabletten) neben leichten, kaum nennenswerthen, vorübergehenden Schwankungen, wie sie im Verlaufe des myxödematösen Zustandes vorzukommen pflegen, in keinem einzigen Falle eine deutliche Besserung ihres Allgemeinbefindens und des Myxödems darboten. Von einer Heilung oder einem Ersatz der Schilddrüsenfunction konnte bei keinem Thiere die Rede sein. Auf Grund dieser Versuche gelangen wir zur Annahme, dass das Jodothyrin keineswegs die Function der Schilddrüse zu ersetzen vermag und deshalb nicht das wirksame Princip der Schilddrüse darstellt.

In wie weit diese an schilddrüsenlosen Pflanzenfressern gewonnenen Versuchsergebnisse zu verallgemeinern sind, bleibt künftiger Forschung vorbehalten. Insbesondere müssen weitere Untersuchungen feststellen, ob diese Resultate mit jenen, an myxödematösen und cretinösen Menschen



ausgeführten Fütterungsversuchen vergleichbar sind. Wie schon früher erörtert wurde, ergiebt die Sichtung der einschlägigen Literatur nur spärliches, einwandfreies Material, das sich in mancherlei Hinsicht von den exacten experimentellen Untersuchungen unterscheidet. Nur eine Beobachtung von Magnus-Levy, die einen Kranken mit Cachexia strumipriva betrifft, der durch 2 Jahre mit grossem Erfolg einer Jodothyrinbehandlung unterzogen wurde, würde in strictem Gegensatz zu unseren Versuchen stehen. Wenn auch diese Verhältnisse vor der Hand nicht aufgeklärt werden können, so möchten wir darauf hinweisen, dass bei den klinischen Beobachtungen die Annahme eines zurückgebliebenen Schilddrüsenrestes möglich ist und die Erfahrungen von v. Wagner[1]) dafür sprechen, dass selbst Darreichung von Jodpräparaten im Stande sei, eine früher insufficiente Schilddrüse sufficienter zu machen. Es wäre demnach nicht ausgeschlossen, dass der Fall von Magnus-Levy keinen stringenten Beweis für die specifische Wirkung des Jodothyrin bildet, zumal uns über die Wirkung von Jod und Jodeiweisspräparaten (Jodmelaninen) auf mangelhaft functionirendes Schilddrüsengewebe nichts bekannt ist.

III. Versuche mit Thyreoglobulin.

Bock 16. 7 wöchig, thyreoidectomirt am 10. 4. 1908. Nach 8—10 Wochen zeigten sich die Erscheinungen des Myxödem; das Thier blieb im Wachsthum zurück, wurde hinfällig, träge, bekam myxödematöse Schwellungen in der Haut und ein aufgetriebenes Abdomen. Vom 2. 7.—26. 9. erhielt das Thier täglich je 1,0 g Thyreoglobulin (im Ganzen 86 g). Das Befinden besserte sich im Laufe der nächsten 4 bis 6 Wochen. Am 25. 9. war das Thier sehr lebhaft, hatte im Wachsthum zugenommen; der Bauch war nicht mehr aufgetrieben, die Hoden hühnereigross. Da nach dem Aussetzen der Thyreoglobulinfütterung wieder eine langsame, aber stetige Verschlimmerung des Zustandes sich bemerkbar machte, wurde vom 1. 1.—17. 2. 1909 die Behandlung wieder aufgenommen. Täglich wurde je 1,0 g Thyreoglobulin (im Ganzen 48 g) verfüttert. Mitte Februar bot das Thier einen ganz normalen Habitus dar, nur im Wachsthum war es etwas zurückgeblieben.

Bock 19. 6 Wochen alt, thyreoidectomirt am 27. 4 1908. Ende Juni sind schon deutliche Zeichen des Myxödem nachweisbar. Vom 2. 7.—26. 9. täglich je 1 g Thyreoglobulin (im Ganzen 86 g). Mitte September ist das Thier lebhaft, Bauch nicht aufgetrieben, Myxödem geschwunden. In der Folgezeit verschlimmert sich der Zustand, weshalb vom 1. 1.—17. 2. 1909 wieder Thyreoglobulin verfüttert wird (täglich je 1 g). Mitte Februar ist der Zustand sehr gebessert.

Aus diesen beiden Versuchen geht hervor, dass das Thyreoglobulin in täglichen Dosen von 1,0 g im Stande ist, das Myxödem thyreoidectomirter Ziegen zu beseitigen. Die Dosis war eine verhältniss-

1) Schweighofer, v. Wagner's Assistent, demonstrirte (Mittheil. d. Vereins der Aerzte Steiermarks. 1893. 30. Jahrgang. S. 229) ein 21jähr. cretinöses Mädchen, das nach halbjähriger Behandlung mit Jodkali eine ganz entschiedene Besserung ihres Zustandes darbot. Die Körpergrösse hatte um 7 cm (von 119 auf 126 cm) zugenommen, das Myxödem war geschwunden, die Brustdrüsen hatten sich entwickelt, die Sprache wurde articulirter, auch die psychische Sphäre besserte sich wesentlich. v. Wagner schlug damals vor, in Kropf- und Cretinengegenden den Leuten Jod in minimalen Dosen zu verabreichen.



mässig geringe, so dass der Schluss gestattet ist, das verabreichte Thyreoglobulin enthalte die wirksame Schilddrüsensubstanz — eine Annahme, die mit den Erfahrungen von Oswald[1]) und Magnus-Levy[2]) übereinstimmt.

IV. Versuche mit Thyreoproteid.

Bock 22. 7wöchig, thyreoidectomirt am 27. 4. 1908. Das Thier bleibt im Wachsthum sehr zurück, ist äusserst schwach, bietet myxödematöse Schwellungen dar. Vom 2. 7.—15. 8. und vom 25. 8.—20. 9. wird Thyreoproteid (täglich 2 Pillen à 0,12, im Ganzen 8 g) verfüttert. Trotzdem verschlimmert sich der Zustand langsam, aber stetig. Exitus am 8. 11. Die Obduction ergiebt deutliches Myxödem. Die Aorta makroskopisch normal.

Es muss hier hervorgehoben werden, dass bei der Darstellung des Thyreoglobulin und Thyreoproteid aus den Kochsalzextracten der Schilddrüsen der allergrösste Theil der Eiweisssubstanz in die als Thyreoglobulin bezeichnete Fraction hineinfällt; für das Albumin bezw. Thyreoproteid bleibt nur eine sehr geringe Menge der eiweisshaltigen Substanz übrig (Oswald). Es müssen deshalb sehr grosse Mengen des Kochsalzextractes verarbeitet werden, um selbst verhältnissmässig geringe Mengen dieses Körpers zu erhalten. Mit Rücksicht darauf waren wir zur Annahme gezwungen, dass dieser jodfreie und phosphorhaltige Körper, falls er eine wirksame Substanz enthält, schon in geringen Mengen sich als wirksam erweisen müsste. Von diesem Gesichtspunkte schien es genügend, die uns zur Verfügung stehende verhältnissmässig geringe Menge von 8 g Thyreoproteid, die aus einem sehr grossen Quantum (gegen 10 Liter) Kochsalzextract gewonnen war, zu verfüttern. Da also das verabreichte Thyreoproteid einer grossen Menge Schilddrüsensubstanz entsprach, die an sich schon in einem Bruchtheil zur Heilung des Myxödem ausgereicht hätte, glauben wir berechtigt zu sein, aus diesem Versuch zu folgern, dass dem Thyreoproteid keinerlei Einwirkung auf das Krankheitsbild des Myxödem zukommt.

V. Versuche mit Pepsinspaltungsproducten der Schilddrüse.

Die merkwürdige Thatsache, der zufolge per os dargereichte Schilddrüsensubstanz, die den Magendarmtractus passirt, die Wirkung der Schilddrüse zu ersetzen vermag, legte die Vermuthung nahe, dass auch künstliche Spaltungsproducte der Schilddrüse, die durch Einwirkung von Pepsinsalzsäure oder von Trypsin entstehen, Körper von physiologischer Dignität liefern würden. Hierbei erschien es auch von Interesse, festzustellen, wie weit diese Spaltung fortgesetzt werden könnte, ohne die physiologische Wirksamkeit des Körpers zu beeinträchtigen, und ferner zu ermitteln, ob neben wirksamen Spaltungsprodukten auch unwirksame zur Bildung gelangen. Bei der Art unserer Versuchsanordnung war es naturgemäss zunächst nur möglich, eine Orientirung über die allergröbsten Verhältnisse zu erhalten, da wir nur solche Präparate verwenden konnten,

1) Zeitschr. f. phys. Chemie. 27. Bd. 1899. S. 14ff. u. 32. Bd. 1901. S. 121.
2) l. c.



die uns in grosser Menge zur Verfügung standen. Wir versuchten deshalb aus der zweitägigen Pepsinsalzsäureverdauung einer grösseren Menge von Schweineschilddrüsen zwei Präparate herzustellen, von denen das eine nach Abscheidung des coagulablen Eiweisses durch Aussalzen mit dem gleichen Volumen gesättigter Ammonsulfatlösung als „primäres“ Albumosengemisch gewonnen wurde, während das zweite aus dem Filtrate des ersteren durch volle Salzsättigung hergestellt wurde und das Gemenge der „secundären“ Albumosen umfasste. Beide Körpergemenge waren nach zweitägiger Verdauung in dem Verdauungsgemisch ziemlich reichlich gebildet, das zweite reichlicher als das erste. Ferner haben wir Versuche angestellt mit einem Präparate, das durch dreimonatige Pepsinsalzsäureverdauung gewonnen wurde, keine Albumosen enthielt, sondern nur ein biuretfreies Gemisch weit abstehender Eiweissspaltungsproducte darstellte. Es ist hier am Platze, darauf hinzuweisen, dass Oswald[1]) durch peptische Verdauung des Thyreoglobulin einen 5,27 pCt. Jod enthaltenden Körper erhielt, der nicht mehr die Eigenschaften eines Eiweisskörpers besass; hieraus geht hervor, dass durch die Pepsinsalzsäureverdauung sicherlich nicht alles Jod abgespalten wird und hierbei zweifellos jodhaltige Eiweissspaltungsproducte resultiren, denen möglicher Weise eine physiologische Wirkung zukommen könnte.

A. Versuche mit primären Albumosen.

Das Gemisch der primären Albumosen enthielt sowohl die Protalbumose als auch die Heteroalbumose, von denen, wie die Untersuchungen Oswald's[1]) über die Aufspaltung des Thyreoglobulin lehren, die Protalbumose jodhaltig, die Heteroalbumose hingegen jodfrei ist. Das jodhaltige Gemenge dieser Spaltungsproducte wurde zwei Thieren durch längere Zeit verabreicht

Ziege 13. 7 Wochen alt, thyreoidectomirt am 10. 4. 08, wurde, wie schon früher ausgeführt wurde, durch 3 Monate erfolglos mit Jodothyrin behandelt. Vom 10. 11. bis 24. 12. erhielt das Thier 34 g primärer Albumosen per os verabfolgt. Der Zustand blieb unverändert. Das Thier war schwach, im Wachsthum zurückgeblieben und zeigte einen unveränderten cretinösen Habitus.

Ziege 20. 7 Wochen alt, thyreoidectomirt am 16. 4. 08. Im Laufe des Monats Juni traten die Ausfallserscheinungen deutlich hervor. Nach erfolgloser Behandlung mit anderweitigen Pepsinverdauungsproducten wurden vom 10. 11.—18. 12. primäre Albumosen (im Ganzen 38 g) verfüttert. Das Thier zeigte nach dieser Behandlung keine Aenderung seines Befindens; es war äusserst schwach, klein, deutlich cretinös, das Abdomen blieb aufgetrieben.

Die beiden Versuche scheinen darauf hinzuweisen, dass die primären Albumosen nicht im Stande sind, die Function der fehlenden Schilddrüse zu ersetzen.

B. Versuche mit secundären Albumosen.

Auch das Gemenge der secundären Albumosen ist nach Oswald's Untersuchungen jodhaltig. Die mit diesen Producten behandelten zwei Ziegen boten folgendes Bild dar.

1) l. c.



Ziege 10. 7 Wochen alt, thyreoidectomirt am 3. 4. 08; im Laufe des Herbstes entwickelt sich ein schweres Myxödem: Zwergwuchs, aufgetriebenes Abdomen, grosse Mattigkeit, myxödematöse Schwellungen. Vom 20. 11.—20. 12. werden secundäre Albumosen, täglich 1 Pille à 1,0 g (zusammen 30 g) verfüttert, worauf eine leichte, aber deutliche Besserung eintritt. Das Thier ist lebhafter, geht im Stalle herum, die myxödematösen Schwellungen sind zum Theil geschwunden, das Abdomen ist nur wenig aufgetrieben.

Ziege 15. $6^1/_2$ Wochen alt, thyreoidectomirt am 29. 5. 08. Das Thier wurde im Laufe des Herbstes cretinös und bekam vom 20. 11.—20. 12. secundäre Albumosen verabreicht (täglich je 1,0 g, im Ganzen 30,0 g). Die Ausfallserscheinungen besserten sich, das Myxödem war grösstentheils geschwunden, das Thier war lebhafter, das Abdomen zeigte nur eine geringe Auftreibung. Nach dem Aussetzen der Behandlung kam es wieder zu einer Verschlimmerung des Zustandes und am 29. 1. 09 erfolgte, nach 9tägiger erfolgloser Verabreichung von Schweineschilddrüsen (täglich 2,0 g) der Exitus. Die Obduction ergab hochgradiges Myxödem und sklerosirte Plaques an der Aorta.

So weit diese beiden mit einander übereinstimmenden Versuche einen Schluss gestatten, scheinen die „secundären" Albumosen eine günstige Wirkung auf das Krankheitsbild des experimentellen Myxödem auszuüben, indem die durch 30 Tage fortgesetzte Fütterung mit 30 g Albumosen bei jedem der beiden Thiere eine deutliche Besserung der Ausfallserscheinungen zur Folge hatte. Insbesondere ist der zweite Versuch von Bedeutung, da nach dem Aussetzen des Präparates wieder eine ganz evidente Verschlimmerung des Zustandes eintrat, die schliesslich zum tödtlichen Ausgang führte. Es konnte sich demnach nicht um eine spontane Besserung, die denkbar gewesen wäre, handeln, sondern nur um eine thatsächliche Beeinflussung der krankhaften Erscheinungen durch das verabreichte Präparat. Hieraus geht hervor, dass bei einer mässigen, künstlichen Verdauung der Schilddrüse die wirksame Substanz nicht zerstört wird, sondern in der Fraction der sogenannten „secundären" Albumosen wieder zu finden ist. Diese Thatsache stimmt mit der Erfahrung überein, der zu Folge per os dargereichte Schilddrüse auf das Myxödem günstig einwirkt. Die früher mitgetheilte Beobachtung, nach der die „primären" per os verabreichten Albumosen, welche doch im Magendarmtractus eine weitere Spaltung erfahren, keine Einwirkung auf das Krankheitsbild zeigten, spricht im Zusammenhang mit der Wirksamkeit der „secundären" Albumosen dafür, dass die wirksame Substanz bei der peptischen Spaltung nicht das Stadium der „primären" Albumosen passirt, sondern von vornherein mit der Gruppe der „secundären" Albumosen ausgesalzen wird.

C. Versuche mit weitabgebauten Pepsinverdauungsproducten.

Im Gegensatz zu den eben angeführten Präparaten kamen nunmehr weit abgebaute Pepsin-Salzsäureverdauungsproducte, die durch eine vierteljährige Verdauung gewonnen wurden, zur Verwendung. Es war von Interesse, gerade diese Producte auf ihre Wirksamkeit zu untersuchen, weil eine derartige Spaltung in eine gewisse Parallele gesetzt werden konnte mit der Säurespaltung Baumann's, mit deren Hilfe das Jodothyrin dargestellt wurde. Bei dieser fermentativen Aufspaltung

konnte möglicher Weise der wirksame Körper der Schilddrüse geschont bleiben. So waren diese Versuche im Stande, über die Resistenz und unter Umständen auch über die Moleculargrösse der wirksamen Substanz Aufschluss zu geben. Mit diesen Pepsinverdauungsproducten wurden vier Thiere behandelt.

Bock 2. 8 Wochen alt, thyreoidectomirt am 16. 4. 07. Nach 2—$2^1/_2$ Monaten sind die Zeichen des Myxödem manifest, worauf zuerst Trypsinverdauungsproducte erfolglos und hierauf Schweineschilddrüsen mit Erfolg verfüttert werden. Ende Januar 1908 ist das Thier lebhaft und frei von Myxödem. Vom 1.|2.—31. 3. 08 erhält es Pepsinverdauungsproducte und zwar täglich 1 Pille zu 2—4 g (im Ganzen 176 g), worauf der Zustand sich wieder verschlimmert. Grosse Trägheit, myxödematöse Schwellungen im Gesichte.

Ziege 13. 7 Wochen alt, thyreoidectomirt am 10. 4. 08. Das Thier wird cretinös und erhält zuerst Jodothyrin und primäre Albumosen ohne jeden Erfolg. Hierauf werden Pepsinverdauungsproducte vom 1. 1.—17. 2. 09 täglich 1 Pille à 1 g (im Ganzen 48 g) verfüttert. Der Zustand bleibt unverändert.

Ziege 20. 7 Wochen alt, thyreoidectomirt am 16. 4. 08. Das Thier wird im Laufe der nächsten 2 Monate cretinös, ist sehr matt, fällt leicht um, hat ein aufgetriebenes Abdomen, deutliches Myxödem und einen hörbaren Stridor beim Athmen. Vom 26.6.—26.9. werden täglich 2,0 g Pepsinverdauungsproducte (im Ganzen 184 g) verabfolgt. Das Thier zeigt keine Aenderung seines Zustandes.

Bock 21. 7 Wochen alt, thyreoidectomirt am 10. 4. 08. Ende Juni deutliches Myxödem. Vom 26. 6.—26. 9. erhält es täglich 2,0 g Pepsinverdauungsproducte (im Ganzen 184 g), worauf keine Besserung des Befindens zu constatiren ist.

Aus diesen 4 Versuchen geht hervor, dass die weit abgebauten Pepsinverdaungsproducte die Ausfallserscheinungen der thyreoidectomirten Thiere nicht zu beseitigen vermochten. Diese Thatsache zeigt zunächst, dass der wirksame Körper einer langdauernden Verdauung und der damit einhergehenden intensiven Spaltung nicht widersteht. Da die Wirksamkeit der Schilddrüse bei natürlicher Verdauung trotz der aller Wahrscheinlichkeit nach stattfindenden, intensiven Aufspaltung nicht beeinträchtigt wird, ist an die Möglichkeit zu denken, dass die wirksame Substanz noch vor der weitgehenderen Aufspaltung resorbirt würde. Der Umstand, dass diese weitgehende Verdauung den wirksamen Körper zerstört, stimmt sehr wohl überein mit der Unwirksamkeit des durch Säurespaltung gewonnenen Jodothyrin, sowie mit unseren Erfahrungen über die Unwirksamkeit jener Producte, die durch langdauernde Trypsinverdauung gewonnen wurden.

VI. Versuche mit Trypsinverdauungsproducten.

670 g Schweineschilddrüsen (feucht gewogen) wurden vom 13. April bis 24. Juli 1907 mit Soda und Trypsin im Brutschrank der Verdauung überlassen. Nach Ablauf dieser Zeit wurde die ungefähr 4 Liter fassende Verdauungsflüssigkeit neutralisirt und im Vacuum bis auf 700 ccm eingeengt, wobei sich reichlich Tyrosin abschied. Die eingeengte dunkelbraune Flüssigkeit zeigte weder in der concentrirten, noch in der verdünnten Lösung Biuretreaction. Diese Verdauungsflüssigkeit, die also einer Schilddrüsenmenge von 670 g entsprach, wurde an 2 Ziegen ver-



füttert. Die Resultate sind aus den folgenden Versuchsprotokollen zu ersehen.

Bock 2. 8 Wochen alt, thyreoidectomirt am 16. 4. 07. Nach $2^1/_2$ Monaten deutliches Myxödem. Vom 26. 7.—10. 10. wurden Trypsinverdauungsproducte in flüssiger Form verabreicht, bis 1. 9. täglich 10 ccm, dann täglich 4 ccm (im Ganzen 410 ccm). Das Verhalten des Thieres blieb unverändert. Die nachfolgende Fütterung mit Schweineschilddrüsen hatte eine deutliche Besserung des Zustandes zur Folge.

Bock 3. 8 Wochen alt, thyreoidectomirt am 14. 4. 07. Das Thier wurde cretinös und erhielt vom 25. 7.—1. 9. Trypsinverdauungsproducte und zwar vom 27. 7. bis 12. 8. täglich 10 ccm, hierauf täglich je 5 ccm (im Ganzen 275 ccm). Die Ausfallserscheinungen blieben unbeeinflusst.

Schweineschilddrüsen nach weitgehender Aufspaltung mit Trypsin erwiesen sich, wie aus den beiden angeführten Versuchen hervorgeht, als völlig unwirksam. Dieses Resultat steht im Einklang mit den früher beschriebenen Versuchen, in denen Jodothyrin, sowie die Producte langdauernder Pepsinverdauung verwendet wurden.

Fassen wir die Resultate unserer an myxödematösen Ziegen angestellten Fütterungsversuche zusammen, so ergiebt sich Folgendes: Die Verfütterung von Schweineschilddrüsen und von Thyreoglobulin war in prägnanter Weise im Stande, die Ausfallserscheinungen aufzuheben; die Verabreichung „secundärer" Albumosen, die nach zweitägiger Pepsin-Salzsäureverdauung der Schilddrüsen gewonnen wurden, vermochte ebenfalls die Krankheitserscheinungen zu bessern, wenn auch scheinbar in geringerem Grade als Schweineschilddrüsen und Thyreoglobulin. Hingegen erwies sich die Fütterung mit Jodothyrin, mit „primären", bei zweitägiger Pepsin-Salzsäureverdauung gewonnenen Albumosen, sowie mit Producten langdauernder Pepsin- und Trypsinverdauung völlig wirkungslos. Es scheint uns demnach die Annahme berechtigt, dass die wirksame Substanz der Schilddrüse durch Eingriffe zerstört wird, die mit einer intensiveren Spaltung des Schilddrüseneiweisses (Säurespaltung, Pepsin- und Trypsinspaltung) einhergehen, wie sie auch bei der Darstellung des Jodothyrin in Betracht kommen. Unsere Versuche bieten keinen Anhaltspunkt dafür, dass das Jodothyrin die einzig wirksame oder eine der wirksamen Substanzen der Schilddrüse darstelle.



XXXVI.

Aus dem medicinisch-chemischen und pharmakologischen Institut der Universität Bern (Director Prof. Dr. Emil Bürgi).

Ueber die toxischen Eigenschaften des Hirudins mit Rücksicht auf die Quecksilberhirudinvergiftung.

Von

Walter Sievert aus Germersleben.

Bürgi (1) hat theils selber, theils durch andere die Frage zu entscheiden gesucht, ob das Quecksilber hauptsächlich durch Erzeugung von intravitalen Blutgerinnungen wirke, wie es namentlich durch Kaufmann (2) angenommen worden ist. Zu diesem Zwecke wurde bei mit Quecksilber vergifteten Thieren das Blut durch Hirudin ungerinnbar gemacht. Die ersten genaueren Versuche auf diesem Gebiete publicirte Frau M. Kohan (3), welche den Beweis geführt hatte, dass bei solchen Thieren die acute Quecksilbervergiftung die gleichen pathologisch-anatomischen Erscheinungen hervorruft, wie bei andern nicht mit Hirudin vorbehandelten. Fräulein Prussak (4) stellte hierauf subacute Quecksilbervergiftungen unter andauernder Hirudinwirkung her und kam im übrigen zu ähnlichen Schlüssen, und Priebatsch (5) unterzog noch einmal die intra vitam auftretenden Erscheinungen sowie die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei Hirudinquecksilberthieren und bei Quecksilberthieren einer genauen eingehenden Betrachtung und Untersuchung. Alle diese auf dem pharmakologischen Institute Berns vorgenommenen Versuchsreihen waren ausschliesslich an Kaninchen vorgenommen worden, da sich diese Thiere am besten für die Hirudinbehandlung eignen. Aus all' diesen Experimenten hatten sich dann, während die ursprüngliche wissenschaftliche Frage durch sie entschieden wurde, zwei weitere eigenthümliche Thatsachen ergeben, die einer besseren Aufklärung bedurften. Auffallend war in erster Linie die relativ grosse Inconstanz in der Wirkung der Quecksilber- und Hirudinmengen. Fräulein Prussak hatte versucht, die unteren Grenzen der acut letalen Wirkung der beiden miteinander gegebenen Substanzen (Hirudin intravenös, Sublimat subcutan) festzustellen, und sie schien auch diesen Zweck ihrer Arbeit erreicht zu haben. Nachträglich stellte sich dann aber durch die Untersuchungen von Priebatsch heraus, dass doch noch ungleich bedeutendere Schwankungen in der Wirkung dieser beiden zusammengegebenen Substanzen



vorkommen, als angenommen worden war. In zweiter Linie war die überaus sonderbare Thatsache aufzuklären, dass die Quecksilberwirkung durch das Hirudin in eigenthümlicher Weise verstärkt zu werden scheint. Auch diese Activirung geschah zwar regelmässig, aber doch nicht immer in der gleich starken Weise. Um über diese aus den genannten Arbeiten entstandenen neuen Fragen Klarheit zu schaffen, schien es nun in erster Linie nothwendig, nachzuprüfen, ob dem Hirudin eventuell gewisse giftige Eigenschaften zukommen. Nach den Angaben von Franz (6) und Bodong (7) konnte das als ausgeschlossen gelten. Besonders wird eine schädigende Einwirkung des Hirudins von Bodong in Abrede gestellt. In seiner Schlussbetrachtung über das Hirudin sagt er unter Anderem: „Dass intravenöse Injectionen von Hirudin selbst in grossen Mengen keine nachweisbare Schädigung der Circulation, Respiration und des Allgemeinbefindens eines Kaninchens herbeiführen und somit ohne Nachtheil für das Thier das Blut desselben auf längere Zeit hinaus ungerinnbar gemacht werden kann.“ Im Gegensatz dazu hat Haycraft (8) allerdings angegeben, dass Kaninchen kurz nach der Injection von Blutegelextract in der Regel etwas traurig scheinen, erhöhte Respirationsfrequenz und Temperatur zeigen, sich aber rasch, selbst wenn beträchtliche Mengen des Extractes injicirt worden sind, völlig erholen. Am Schlusse seiner Arbeit sagt er, dass das Extract, einem warmblütigen Thiere injicirt, nur geringe Störungen hervorrufe. Es konnte angenommen werden, dass das Hirudin diese leicht toxischen Eigenschaften des Blutegelextractes nicht mehr besitze. Das ging sowohl aus den Angaben der oben genannten Forscher als aus den zahleichen Mittheilungen anderer Experimentatoren, welche mit dieser Substanz gearbeitet hatten, wie es schien, mit unzweifelhafter Sicherheit hervor.

Ich begann meine Versuche mit einer Untersuchung der durch die Arbeit von Priebatsch aufgeworfenen Frage, ob die genannte Activation des Quecksilbers durch Hirudin ausbleibt, wenn man das Hirudin kocht. Franz hatte nachgewiesen, dass die gerinnungsaufhebenden Eigenschaften des Hirudins durch Kochen der Substanz vermindert werden. Priebatsch hatte in einzelnen Fällen die ausbleibende resp. verminderte Activirung der Quecksilbervergiftung durch Hirudin auf zufällige Ueberhitzung der Substanz zum Zwecke der Auflösung in physiologischer Kochsalzlösung zurückzuführen versucht.

1. Versuch.

Einem 2200 g schweren Kaninchen wurde eine Lösung von 0,1 Hirudin in 20 ccm 0,8 proc. Kochsalzlösung in die Ohrvene und darauf 0,088 g Sublimat, gelöst in 10 ccm Aq. dest. subcutan injicirt. Die Menge des Sublimats wurde so bemessen, dass pro 1000 g Körpergewicht 0,04 g Sublimat injicirt wurden.

Das Kaninchen zeigte vor der Injection keinerlei Krankheitserscheinungen, die Mastdarmtemperatur betrug 39,9° C. Die Injection fand statt Vormittags $10\frac{1}{2}$ Uhr. 10 Minuten nach der Injection stieg die Athmungsfrequenz von 66 auf 104 Athemzüge in der Minute. Um 12 Uhr machten sich Schreckhaftigkeit und Zeichen grossen Angstgefühles bemerkbar. Die Zahl der Athemzüge stieg auf 120. Um 1 Uhr trat Durchfall ein. Ohren und Extremitäten wurden kalt. Um 2 Uhr grosse Unruhe. Athmung sehr angestrengt. Um 3 Uhr ist das Thier sehr schwach, es liegt ausgestreckt im Käfig,



die Athmung ist sehr angestrengt. Um $4^1/_2$ Uhr, also nach 6 Stunden, tritt unter allgemeinem Kräfteverfall der Tod ein.

Die Section fand sogleich statt und ergab folgendes:

Das Gewicht des Cadavers beträgt 2130 g. Der Gewichtsverlust also 70 g. Die Gefässe der Unterhaut sind stark mit flüssigem Blut gefüllt. In der Brusthöhle kein flüssiger Inhalt. Die Pleura ist glatt und glänzend. Die Intercostalgefässe sind stark gefüllt. Der Herzbeutel ist glatt und glänzend. Das Herz befindet sich im Zustande der Diastole. Rechte Herz- und Vorkammer stark mit flüssigem Blut gefüllt.

Die Lungen sind collabirt, von rosarother Farbe mit schaumigem Inhalt.

Das Bauchfell ist glatt und glänzend. Die Blutgefässe stark gefüllt. Die Leber sehr blutreich. Die Lobuli deutlich erkennbar, die Gallenblase gefüllt. Der Magen ist mit Futtermassen stark angefüllt. Die Schleimhaut des Magens stark geschwollen und geröthet. In der Labdrüsengegend unter der Schleimhaut Blutungen von der Grösse von 3 : 4 cm. Ferner befinden sich punktförmige Blutungen im Antrum pylori.

Die Milz ist stark geschwollen und blutreich, ihre Pulpa dünnflüssig. Im Dünndarm keine Veränderungen. Am Blinddarm geringe Röthung. Im Saccus caecus und im Processus vermiformis punktförmige Blutungen. Am Colon und Rectum keine Veränderungen.

Die Nieren wiegen 15 g. Kapsel leicht ablösbar. Oberfläche der Nieren glatt und glänzend. Nieren auf dem Durchschnitt sehr blutreich. Rindenschicht hellbraun, Glomeruli deutlich erkennbar. Grenzschicht verbreitert, von dunkelbrauner Farbe. Markschicht graubraun, Markstrahlen deutlich erkennbar. Harnblase leer.

Die sämmtlichen grossen Körpergefässe sind stark mit ungeronnenem Blut gefüllt.

2. Versuch.

Einem 2820 g schweren Kaninchen wurden ebenfalls 0,1 g Hirudin, gelöst in 20 ccm 0,8proc. Kochsalzlösung, intravenös injicirt, doch wurde diese Lösung einige Secunden gekocht. Sodann erhielt es ebenfalls subcutan pro 1000 g Körpergewicht 0,04 g Sublimat, also 0,112 g.

Das Kaninchen zeigte vor der Injection rege Fresslust. Die Injection fand statt um 11 Uhr Vormittags. Kurze Zeit nach der Injection treten die im 1. Versuche beschriebenen Erscheinungen, also vermehrte Athmung und Schreckhaftigkeit ein. Doch waren alle diese Erscheinungen nicht so ausgeprägt, wie beim ersten Versuche. Um 4 Uhr, also nach 5 Stunden, trat Durchfall ein. In der Nacht verendete das Kaninchen.

Die Section ergab folgendes:

Das Gewicht beträgt 2710 g, der Gewichtsverlust also 110 g. Die Unterhautblutgefässe sind stark mit geronnenem Blute gefüllt. In der Brusthöhle kein flüssiger Inhalt. Die Pleura ist glatt und glänzend, ebenso der Herzbeutel. Herz in der Diastole. Rechte Herzhälfte stark mit geronnenem Blute gefüllt. Lungen collabirt, von rosarother Farbe.

Bauch- und Zwerchfell glatt und glänzend. Die Leber ist von dunkelbraunrother Farbe, brüchig und mürbe, auf dem Durchschnitt nicht blutend. Gallenblase stark gefüllt. Der Magen mässig gefüllt. Die Schleimhaut des Magens an der gesammten grossen Curvatur stark geschwollen und blutig infiltrirt. Im Antrum pylori einzelne hirsekorngrosse Blutungen. Die Milz ist wenig geschwollen. Ihr Inhalt auf dem Durchschnitt nicht flüssig. Im Dünndarm keine Veränderungen. Im Blinddarm starke Auflagerungen auf der Höhe der Falten, ebenso im Anfangstheile des Colon. Am Rectum keine Veränderungen. Gewicht der Nieren 19 g. Die Nierenkapsel ist leicht ablösbar. Rindenschicht hellbraun, Glomeruli deutlich erkennbar. Grenzschicht verbreitert, von dunkelbraunrother Farbe. Markstrahlen nicht erkennbar. In der Harnblase wenig Harn. Die Blutgefässe der Blase stark injicirt. Sämmtliche Blutgefässe der Bauchhöhle stark mit geronnenem Blute gefüllt.



Diese beiden Versuche bilden in erster Linie einen Beitrag zu den schon erwähnten Arbeiten über die Frage der Grundwirkung des Quecksilbers. Im Versuch 2 war das Blut geronnen, weil, wie schon angeführt, die gerinnungsaufhebende Wirkung des Hirudins durch Kochen vermindert wird. Die Quecksilbererscheinungen mussten im zweiten Versuche deutlicher ausgesprochen sein, weil eine längere Zeit bis zum Tode des Thieres verstrichen war. Wiederum hatten wir wie Priebatsch die Beobachtung gemacht, dass das gekochte Hirudin die Quecksilberwirkung weniger activirt als das ungekochte. Ich habe nun in den folgenden Versuchen das Hirudin allein angewendet, um seine Giftigkeit einigermaassen feststellen zu können. Von Kymographionversuchen wurde abgesehen, da eine durch die Hirudininjection bewirkte vorübergehende Blutdrucksenkung schon von verschiedenen Autoren beobachtet und durch Bodong erwähnt, aber als unbedeutend erkannt und auf Ursachen zurückgeführt wurde, die nicht mit den Eigenschaften des Hirudins direct im Zusammenhange stehen.

3. Versuch.

Einem 2230 g schweren Kaninchen wurde 0,1 g Hirudin, gelöst in 20 ccm 0,8proc Kochsalzlösung intravenös injicirt.

Um $10^1/_2$ Uhr: Das Kaninchen ist munter, zeigt regen Appetit, die Mastdarmtemperatur beträgt 39,4° C. Harn frei von Eiweiss.

Um $10^3/_4$ Uhr: Injection.

Um 11 Uhr: Das Kaninchen athmet angestrengt. Es sitzt zusammengekauert im Käfig.

Um $11^1/_2$ Uhr: Temperatur 40,6° C.

Um 12 Uhr: Die Athmung noch angestrengt. Der abgesetzte Harn zeigt Spuren von Eiweiss.

Um 2 Uhr: Die Depressionserscheinungen sind zurückgegangen. Temperatur 40,4° C.

Um 3 Uhr: Das Kaninchen ist wieder munter, doch zeigt es noch keine Fresslust. Temperatur 39,9° C.

Um 4 Uhr: Temperatur 39,6° C.

Um 5 Uhr: Temperatur 39,7° C. Gewicht 2030 g, Gewichtsverlust also 200 g.

Am andern Morgen beträgt die Temperatur 39,4° C. Das Gewicht 2090 g. Der abgesetzte Harn ist von saurer Reaction und eiweisshaltig.

Die Depressionserscheinungen hatten also nach 3 Stunden ihren Höhepunkt erreicht. Nach $4^1/_2$ Stunden zeigten sich keine Krankheitserscheinungen mehr. Bemerkenswerth ist der Gewichtsverlust von 200 g und das Vorhandensein von Eiweiss in dem vorher eiweissfreien Harne.

4. Versuch.

Da die beim dritten Versuche eingetretenen Erscheinungen auch als Folge der injicirten Flüssigkeitsmenge überhaupt und ohne Einwirkung des Hirudins zu Stande gekommen sein konnten, wurde mit diesem Versuche gleichzeitig ein Controlversuch unternommen.

Es wurde einem Kaninchen 0,1 Hirudin, gelöst in 20 ccm 0,8proc. Kochsalzlösung, injicirt und dem Controlkaninchen nur 20 ccm 0,8proc. Kochsalzlösung.



Versuchskaninchen.	Controlkaninchen.
Gewicht 2280 g. Harn frei von Eiweiss. Temperatur 39,6° C.	Gewicht 1890 g. Harn frei von Eiweiss. Temperatur 39,4° C.
Injection um $10^1/_2$ Uhr.	Injection um 11 Uhr.
Um $11^1/_4$ Uhr: Temperatur 40,6° C. Athmung vermehrt und angestrengt. Depression.	Temperatur 40,1° C. Athmung vermehrt, doch nicht angestrengt.
Um 12 Uhr: Das Kaninchen sitzt zusammengekauert im Käfig. Athmung angestrengt. Temperatur 40,8° C.	Das Kaninchen zeigt keinerlei Krankheitserscheinungen. Temperatur 39,6° C.
Um 1 Uhr: Temperatur 41,3° C.	Temperatur 39,8° C.
Um 2 Uhr: Temperatur 41,2° C.	Temperatur 39,6° C.
Um 3 Uhr: Temperatur 41,0° C.	Temperatur 39,6° C.
Um 4 Uhr: wird das Kaninchen munterer und beginnt zu fressen. Temperatur 40,7° C. Gewicht 2235 g (Verlust 45 g).	Temperatur 39,6° C. Gewicht 1895 g (Zunahme 5 g).
Um 5 Uhr: zeigt das Kaninchen rege Fresslust und munteres Wesen. Temperatur 40,2° C.	Das Kaninchen setzt Harn ab; derselbe ist frei von Eiweiss.
Um 6 Uhr: Das Kaninchen zeigt keinerlei Krankheitserscheinungen mehr. Temperatur 39,8° C.	—

Am dritten Tage nach der Injection setzte das Hirudinkaninchen zum ersten Male Harn ab. Derselbe enthält 0,2 pM. Eiweiss.

Bemerkenswerth sind also die Temperatursteigerung von 1,7° C., die lange Harnverhaltung, das Auftreten von Eiweiss in dem vorher eiweissfreien Harn, sowie besonders die Depressionserscheinungen, welche $2^1/_2$ Stunden nach der Einspritzung am deutlichsten hervortraten.

Das Controlkaninchen zeigte keinerlei weitere Krankheitserscheinungen.

5. Versuch.

Einem 1965 g schweren Kaninchen wurde 0,05 g Hirudin, welches in 12,5 ccm 0,8proc. Kochsalzlösung gelöst war, intravenös injicirt.

Um 10 Uhr: Gewicht 1965 g. Temperatur 39,1° C. Harn Spuren von Eiweiss.

Um $10^1/_2$ Uhr: Injection.

Um 11 Uhr: Das Kaninchen sitzt zusammengekauert im Käfig. Athmung angestrengt. Temperatur 39,5° C.

Um $11^1/_2$ Uhr: Temperatur 39,7° C.

Um 12 Uhr: Temperatur 39,9° C. Die Athmung ist noch beschleunigt, doch ist das Kaninchen wieder munterer.

Um 2 Uhr: Temperatur 39,8° C.

Um 3 Uhr: Temperatur 39,6° C. Das Kaninchen zeigt keine Krankheitserscheinungen mehr. Es zeigt wieder regen Appetit. Eine Blutprobe gerann nach 3 Minuten.

In der Nacht wurde Harn abgesetzt, derselbe enthielt 0,3 pM. Eiweiss.

Das Kaninchen hatte eine Temperatursteigerung von nur 0,8° C. erfahren. Die Krankheitserscheinungen waren nur geringgradig. Der Eiweissgehalt des Harnes war gesteigert.

6. Versuch.

Einem 2600 g schweren Kaninchen wurden wiederum 0,1 g Hirudin, gelöst in 20 ccm 0,8proc. Kochsalzlösung intravenös injicirt.

Um 10 Uhr: Gewicht 2600 g. Temperatur 39,3° C. Kaninchen sehr munter, zeigt rege Fresslust, Harn frei von Eiweiss.

Um $10^1/_2$ Uhr: Injection. Wenige Minuten nach derselben treten die bei den früheren Versuchen beschriebenen Erscheinungen auf.

Um 11 Uhr: Temperatur 41,5° C.

Um 12 Uhr: Geringer Harnabsatz, eiweisshaltig. Temperatur 39,2° C.

Um $1^1/_2$ Uhr: Temperatur 39,2° C.

Um 3 Uhr: Temperatur 39,3° C. Das Kaninchen sitzt noch immer theilnahmlos im Käfig.

Um 4 Uhr: Temperatur 39,3° C. Das Kaninchen wird munterer.

Um 5 Uhr: Temperatur 39,5° C. Das Kaninchen zeigt keine Krankheitserscheinungen mehr.

Am andern Morgen beträgt die Temperatur 40,3° C. Das Gewicht beträgt 2510 g (Verlust also 90 g). Der Harn enthält 0,3 pM. Eiweiss.

Am übernächsten Morgen beträgt die Temperatur 40,5° C. Der Harn enthält 0,3 pM. Eiweiss. Das Gewicht betrügt 2400 g, der Gewichtsverlust also 200 g.

Bemerkenswerth ist also, dass am Tage der Injection die Temperatursteigerung, welche auf der Höhe der Depression 2,2° C. betragen hatte, bereits nach 2 Stunden wieder die Norm erreicht hatte. Die Depressionserscheinungen hielten trotzdem 6 Stunden an.

Am nächsten und übernächsten Tage war die Temperatur wieder gesteigert, ohne jedoch sonst das Befinden des Thieres zu beeinflussen. Der vor der Injection eiweissfreie Harn hatte noch am dritten Tage 0,3 pM. Eiweiss. Das Gewicht hatte sich um 200 g vermindert.

7. Versuch.

Der Versuch ist ein Controlversuch zum sechsten Versuch. Es wurden einem Kaninchen 20 ccm 0,8 proc. Kochsalzlösung injicirt.

Um 10 Uhr: Kaninchen 1850 g schwer. Temperatur 39,5° C. Harn frei von Eiweiss.

Um $10^1/_2$ Uhr: Injection.

Um 11 Uhr: Athmung beschleunigt, doch nicht angestrengt.

Um $11^1/_2$ Uhr: Temperatur 40,0° C. Athmung beschleunigt. Kaninchen zeigt rege Fresslust.

Um 12 Uhr: Temperatur 40,2° C.

Um 2 Uhr: Temperatur 40,2° C.

Um $3^1/_2$ Uhr: Temperatur 39,8° C.

Um 5 Uhr: Temperatur 39,5° C. Das Thier setzt Harn ab, derselbe ist frei von Eiweiss.

Am andern Morgen beträgt die Temperatur 39,2° C. Auch der in der Nacht abgesetzte Harn ist frei von Eiweiss. Das Gewicht beträgt 1930 g, es ist also eine Gewichtszunahme von 80 g eingetreten.

8. Versuch.

Es wurden einem 2060 g schweren Kaninchen 0,05 g Hirudin, gelöst in 12,5 ccm 0,8 proc. Kochsalzlösung, intravenös injicirt.

Um $9^1/_2$ Uhr: Gewicht 2060 g. Temperatur 39,2° C. Harn frei von Eiweiss.

Um $10^1/_4$ Uhr: Injection.

Um $11^1/_4$ Uhr: Das Thier sitzt zusammengekauert im Käfig. Die Psyche ist sehr benommen. Temperatur 40,0° C. Das Thier nimmt öfter Wasser zu sich.

Um 12 Uhr: Temperatur 39,6° C.

Um $1^1/_2$ Uhr: Das Kaninchen sitzt theilnahmlos in einer Ecke seines Käfigs. Die Augen sind geschlossen. Die Athmung erfolgt angestrengt, 100 mal in der Minute. Legt man das Thier auf die Seite, so bleibt es in dieser Lage liegen. Wird es angeregt, so schreckt es hoch, um sogleich wieder in seinen schlafähnlichen Zustand zurückzuverfallen. Dieser Zustand hält den ganzen Tag über an. Die Temperatur ist dabei normal, sie beträgt 39,5° C. Die Fresslust ist vollständig unterdrückt.

Um 5 Uhr: erfolgt Harnabsatz, der Harn ist frei von Eiweiss.

Um 6 Uhr: hat sich das Befinden noch nicht geändert. Das Gewicht beträgt 1960 g, der Gewichtsverlust also 100 g,

Am andern Morgen hat sich das Thier erholt. Der in der Nacht abgesetzte Harn enthält 0,1 pM. Eiweiss.

Am übernächsten Tage beträgt das Gewicht 1740 g, es ist also ein Gewichtsverlust von 320 g eingetreten.

Bemerkenswerth war bei diesem Versuch der den ganzen Nachmittag anhaltende schlafähnliche Zustand, welchen nach Franz auch die übrigen Albumosen hervorrufen. Der vor der Injection eiweissfreie Harn enthielt noch nach drei Tagen Eiweiss. Die Gewichtsabnahme war beträchtlich und betrug 320 g.

Das bei diesem Versuche benutzte Hirudin war von einer frischen Sendung und zeigte auch bei den übrigen Versuchen eine grössere Wirksamkeit.

Auch die Herstellung der Lösung war natürlich von grösster Bedeutung für das Gelingen der Versuche. Am wirksamsten war die auf folgende Art hergestellte Lösung:

Es wurde die betreffende Menge Hirudin, also gewöhnlich 0,1 g in 20 ccm 0,8 proc. Kochsalzlösung aufgelöst und im Wasserbade allmählich bis auf 37,5° C. erwärmt. In dieser Temperatur blieb die Lösung mindestens 30 Minuten lang. Höhere Wärmegrade schwächten regelmässig die Wirksamkeit der Lösung ab. Nach dieser Zeit wurde die Lösung im Mörser verrieben, um auch die geringen Rückstände auszunutzen. Darauf wurde sie durch Glaswolle filtrirt, auf 37° C. erwärmt und injicirt.

Die Versuche 3 bis 8 zeigten in erster Linie, dass die von Haycraft beobachteten Erscheinungen der erhöhten Respirationsfrequenz, der Temperatursteigerung sowie der allgemeinen Niedergeschlagenheit, welche er bei mit Blutegelextract behandelten Kaninchen beobachtet hatte, auch nach Hirudininjectionen auftreten. Temperatur und Athmung sind schon nach einer halben Stunde verändert und nach vier bis fünf Stunden wieder normal. Dieses gilt für eine Injection von 0,1 g Hirudin. Bei Anwendung von 0,05 g Hirudin war die Respiration im gleichen Sinne beeinflusst, die Temperatur aber nicht mehr. Ganz besonders auffallend aber war das regelmässige Auftreten von Eiweiss im Harn, Cylinder wurden niemals gefunden, Epithelien ebenfalls nicht. Die Albuminurie hielt gewöhnlich einige Tage an. Die Controlthiere, welche physiologische Kochsalzlösung bekommen hatten, zeigten häufig auch eine geringe Steigerung der Athmungsfrequenz und der Temperatur, doch stieg die Temperatur niemals beträchtlich und niemals auf so lange Zeit, wie bei den Hirudinversuchen. Auch war die Athmung niemals angestrengt. Ebenso fehlten bei diesen Parallelversuchen die depressorische Wirkung auf die Psyche und die Albuminurie vollständig.

Jedenfalls beweisen schon diese Versuche die relative Giftigkeit des Hirudins. Höhere Dosen als 0,1 g anzuwenden, schien unmöglich wegen der für eine Injection bei einem Kaninchen enormen Flüssigkeitsmenge, die zu der Auflösung nöthig gewesen wäre. Aus Versuch 8 geht ferner noch hervor, dass die schon früher gelegentlich von uns gemachte Be-



obachtung einer gewissen Inconstanz des Hirudins offenbar zu Recht besteht. Das Thier dieses Versuches wurde sonderbarer Weise durch ein geringes Quantum von Hirudin (0,05 g) narkotisirt.

Ich habe nun zunächst versucht, chronische Vergiftungen mit Hirudin zu erzeugen und lasse diese Resultate hier folgen:

9. Versuch.

Es wurden einem Kaninchen an fünf aufeinander folgenden Tagen je 0,1 g Hirudin, welches in der schon beschriebenen Weise gelöst war, intravenös injicirt. Ein Controlkaninchen erhielt ebenfalls intravenös täglich 20 ccm 0,8 proc. Kochsalzlösung.

1. Versuchstag.

Hirudinkaninchen.	Kochsalzkaninchen.
10 Uhr: Gewicht 1930 g. Temp. 39,5 ° C. Harn frei von Eiweiss.	Gewicht 1860 g. Temp. 39,4 ° C. Harn frei von Eiweiss.
$10^1/_2$ Uhr: Injection.	11 Uhr: Injection.
12 Uhr: Temp. 40,3 ° C. Des Kaninchen sitzt, heftig athmend, zusammengekauert im Käfig.	Temp. 39,7 ° C. Athmung vermehrt, doch nicht angestrengt.
2 Uhr: Das Kaninchen sitzt theilnahmslos mit halbgeschlossenen Augen in der Ecke seines Käfigs. Temp. 40,7 ° C.	Kaninchen ist munter. Temp. 40,1 ° C.
4 Uhr: Temp. 39,8 ° C.	Temp. 39,7 ° C.

Beide Kaninchen zeigen keine Krankheitserscheinungen mehr.

2. Versuchstag.

Das Hirudinkaninchen wiegt 1805 g. Der Verlust beträgt also 125 g. Das Kochsalzkaninchen ist 70 g schwerer geworden, es wiegt 1930 g. Beide Kaninchen haben in der Nacht Harn abgesetzt. Der Harn des Hirudinkaninchens enthält 0,7 pCt. Eiweiss, der des Kochsalzkaninchens ist frei von Eiweiss. Nach der Injection treten wieder bei beiden Thieren die Erscheinungen vom ersten Versuchstage ein.

3. Versuchstag.

Das Gewicht des Hirudinkaninchens beträgt 1670 g, der Verlust also 270 g. Das Kochsalzkaninchen hat wieder an Gewicht zugenommen; es wiegt 1950 g. Der Harn des Hirudinkaninchens enthält 0,3 pM. Eiweiss; der Harn des Kochsalzkaninchens ist frei von Eiweiss.

4. und 5. Versuchstag.

Am 4. und 5. Versuchstage bleibt das Verhalten der Thiere dasselbe. Das Hirudinkaninchen magert immer mehr ab. Nach der Injection treten stets die gewöhnlichen Erscheinungen ein, welche in der Regel drei Stunden nach der Einspritzung den Höhepunkt erreichen und nach fünf Stunden nicht mehr bemerkbar sind. Der Harn enthält stets Eiweiss.

Das Kochsalzkaninchen bleibt sich im Gewichte gleich, es ist stets munter, der Harn stets frei von Eiweiss.

An den ersten vier Versuchstagen waren die Injectionen an derselben Vene (äussere Randvene des linken Ohres) vorgenommen. Am fünften Versuchstage war die Wand der Vene so brüchig, dass sie bei geringem Druck der Injectionsflüssigkeit zerplatzte. Auch die übrigen Venen zeigten eine ähnliche Beschaffenheit.



6. Versuchstag.

Am 6. Versuchstage, also nach 5tägiger Hirudinbehandlung, bietet das Kaninchen folgendes Krankheitsbild:

Das Thier sitzt zusammengekauert im Käfig. Sein Gewicht beträgt noch 1630 g, der Verlust also 300 g. Es ist hochgradig abgemagert und sehr schwach. Sein Haarkleid ist gesträubt, die Ohren und Extremitäten kalt. Die Temperatur beträgt im Rectum gemessen 40,4° C. Der Urin wird sehr oft, ungefähr viertelstündlich, abgelassen. Schon beim Aufheben urinirt das Kaninchen. Der Harn ist hell und sehr dünnflüssig, von saurer Reaction und eiweisshaltig.

Das Kaninchen wird nun durch Eröffnung der Carotis getödtet. Das Blut gerinnt nach 20 Minuten. Es bildet sich über dem Blutkuchen eine dicke gallertige, bläulichgraue Schicht. Serum setzt sich nicht ab.

Die Section ergab Folgendes:

Das Thier ist sehr abgemagert, die Unterhautblutgefässe sind leer. In der Brusthöhle kein flüssiger Inhalt. Pleura glatt und glänzend, ebenso der Herzbeutel. Das Herz ist schlaff und leer. In der linken Herzkammer befindet sich ein Thrombus von der Grösse eines Hirsekorns. Die Lungen sind collabirt, von hellrosarother Farbe. Das Bauchfell ist glatt und glänzend. In der Bauchhöhle wenig flüssiger Inhalt von bernsteingelber Farbe. Leber braunroth und blutleer. Läppchenzeichnung deutlich erkennbar. Milz wenig geschwollen. Das Stützgewebe stark verdickt. Die Pulpa vermindert. Am Magen und Darmcanal keine Veränderungen. Die Nieren wiegen 10 g. Nierenkapsel leicht abziehbar. Rindenschicht hellbraun. Grenzschicht dunkelroth. Markschicht weissgrau. Die mikroskopische Untersuchung der Nieren ergab starke Hyperämie, kleine Hämorrhagien.

Eine genauere Besprechung dieses Versuches, der eigentlich aus zwei Parallelversuchen besteht, scheint unnöthig, da alles Erwähnenswerthe in dem Versuchsprotokolle erwähnt ist. Die Albuminurie dauerte bei dem Hirudinthier die ganzen 6 Tage an, ohne sich zu vermehren. Die Temperatur konnte einer kleinen Mastdarmverletzung wegen leider nicht beständig controlirt werden. Das Thier magerte beträchtlich ab und machte einen ausgesprochen kranken Eindruck. Interessant ist die auffallende Brüchigkeit der Ohrvene, in welche injicirt wurde, sowie auch der übrigen Venen. Die Section des durch Entbluten getödteten Thieres ergab im Uebrigen nichts Besonderes. Die Nieren waren stark hyperämisch und zeigten einzelne kleine Blutungen.

Das Kochsalzthier blieb andauernd gesund.

10. Versuch.

Aus den bisherigen Versuchen hatte sich ergeben, dass die Krankheitserscheinungen drei Stunden nach der Injection den Höhepunkt erreichten und dass nach fünf Stunden die Thiere die Wirkung des Hirudins anscheinend überwunden hatten. Es wurde deshalb bei diesem Thiere fünf Stunden nach der ersten Injection eine zweite gleiche vorgenommen.

Um 9 Uhr: Temperatur 39,4° C. Gewicht 2110 g. Keinerlei Krankheitserscheinungen.

Um 10 Uhr: Injection von 0,1 g Hirudin gelöst in 20 ccm 0,8proc. Kochsalzlösung. Kurze Zeit nach der Einspritzung treten die bekannten Erscheinungen ein. Das Thier sitzt zusammengekauert im Käfig, athmet beschleunigt und angestrengt. Gegen drei Uhr lassen diese Erscheinungen nach. Das Thier erhält deshalb



Um 3 Uhr: abermals eine Einspritzung von 0,1 g Hirudin, gelöst in 20 ccm 0,8 proc. Kochsalzlösung.

Wenige Minuten nach der Injection verschlechtert sich der Zustand bedeutend. Ohren und Extremitäten sind kalt, das Thier athmet tief und angestrengt. Es liegt auf der Seite und ist nicht mehr im Stande, sich zu erheben.

Um $3^1/_2$ Uhr: Temperatur 38,2° C.

Um 4 Uhr: Temperatur 37,5° C.

Um 5 Uhr: Temperatur 37,0° C.

Um 6 Uhr: zeigt das Kaninchen Zeichen der höchsten Erschöpfung. Die Augen sind geschlossen, die Athmung sehr angestrengt. Es wird dann immer schwächer und verendet

Um 7 Uhr: unter allgemeinem Kräfteverfall.

Section am andern Morgen. Das Gewicht beträgt noch 2080 g. Der Verlust also nur 30 g. Der Nährzustand ist gut. Die Unterhautblutgefässe sind stark mit ungeronnenem Blut gefüllt. Die Brusthöhle ohne flüssigen Inhalt. Das Brustfell und der Herzbeutel glatt und glänzend. Das Herz stark mit ungeronnenem Blute gefüllt. Lungen collabirt, von rosarother Farbe.

Leber braunroth, blutreich, Läppchenzeichnung deutlich erkennbar. Die Milz stark vergrössert, 8 : 2 : 0,3 cm gross. Pulpa dünnflüssig. Magen mässig gefüllt, ohne Veränderungen. Ebenso der Darmcanal. Die Nieren sind 18 g schwer, die Kapsel leicht ablösbar, Rindenschicht braunroth, Glomeruli deutlich erkennbar, Grenzschicht verbreitert, Markschicht grauroth, Markstrahlen deutlich erkennbar.

Die mikroskopische Untersuchung ergab ausser starker Hyperämie in den Nieren und der Milz nichts Besonderes. Die Blase ist in stark gefülltem Zustand. Harn stark eiweisshaltig. Harncylinder, Leukocyten, Blasenepithelien.

Sämmtliche grosse Blutgefässe sind stark mit ungeronnenem Blute gefüllt.

11. Versuch.

Der Versuch ist eine Wiederholung des 10. Versuches. Einem 1990 g schweren Kaninchen (Temperatur 39,7° C.) wurden um 10 Uhr Vormittags und um 2 Uhr Nachmittags je 0,1 g Hirudin, gelöst in 20 ccm 0,8 proc. Kochsalzlösung, intravenös injicirt. Das Kaninchen zeigte nach der ersten Injection wieder die schon beschriebenen Erscheinungen und verendete 25 Minuten nach der zweiten Injection.

Die Section erfolgte sofort und ergab folgendes: Gewicht 1920 g. Verlust also 70 g. Die Brusthöhle und ihre Organe zeigen keine Veränderungen, ebenso sind keine Veränderungen am Magen und Darmkanal. Leber dunkelbraunroth, blutreich. Milz geschwollen 8 : $1^1/_2$: 0,3 cm gross. Die Nieren wiegen 10 g. Kapsel leicht ablösbar. Rindenschicht grauroth, Glomeruli deutlich erkennbar, Grenzschicht dunkelroth, verbreitert, Markschicht hellgrau, Markstrahlen deutlich erkennbar. Die mikroskopische Untersuchung ergab kleine Hämorrhagien, hier und da hyaline Cylinder in den geraden Kanälchen. Die Blase ist stark gefüllt, der Harn stark eiweisshaltig. Harncylinder und Leukocyten.

Sämmtliche Blutgefässe stark mit ungeronnenem Blute gefüllt. Das Blut war nach 24 Stunden noch nicht geronnen.

Sowohl zu diesem wie zum 10. Versuche wurden Controlversuche unternommen, indem um dieselbe Zeit dieselbe Flüssigkeitsmenge, nämlich 20 ccm 0,8 proc. Kochsalzlösung, injicirt wurde. Die Kaninchen zeigten kurze Zeit vermehrte Athmung. Sonst keine Krankheitserscheinungen.

Diese Versuche zeigten, dass man wirklich im Stande ist, durch



rasche Wiederholung von intravenösen Injectionen von 0,1 Hirudin ein Kaninchen zu tödten. Bei diesen Versuchen fand ich zum ersten Male ausser der starken Albuminurie Harncylinder und Leukocyten im Urin. Auch in den hyperämischen und mit kleinen Blutungen durchsetzten Nieren wurden wenigstens in dem einen Falle hyaline Cylinder in den geraden Canälchen gefunden.

Ich machte nun einige Injectionen mit Hirudin, welches vorher kurz aufgekocht worden war.

12. Versuch.

Es wurden wiederum injicirt 0,1 g Hirudin, gelöst in 20 ccm 0,8proc. Kochsalzlösung. Die Lösung wurde einige Secunden auf 100⁰ C. erwärmt.

Um 2 Uhr: Gewicht des Kaninchens 2220 g. Temperatur 39,5⁰ C.

Um $2^1/_2$ Uhr: Injection.

Um 3 Uhr: Das Kaninchen sitzt zusammengekauert im Käfig. Augen sind halb geschlossen. Somnolenz. Temperatur 40,4⁰ C.

Um $3^1/_2$ Uhr: also 1 Stunde nach der Injection setzt das Kaninchen eine grosse Menge dünnflüssigen Kothes ab. Danach wird es munterer. Temperatur 39,3⁰ C.

Um 5 Uhr: Temperatur 39,9⁰ C. Keine Krankheitserscheinungen.

Am andern Morgen beträgt die Temperatur 39,7⁰ C. Das Gewicht 2060 g (160 g Verlust). Eiweiss wurde im Harn nicht gefunden. Es sind keine Krankheitserscheinungen mehr bemerkbar.

13. Versuch.

Der Versuch ist eine Wiederholung des 12. Versuches. Die Injectionsflüssigkeit wurde auf dieselbe Weise behandelt.

Um $2^1/_2$ Uhr: Gewicht 2260 g. Temperatur 39,3⁰ C.

Um 3 Uhr: Injection.

Um 4 Uhr: also wieder eine Stunde nach der Injection, tritt, wie beim 12. Versuche, Durchfall ein.

Um 5 Uhr: zeigte das Kaninchen plötzlich Zeichen grosser Schwäche und verendete.

Sectionsbefund: Es zeigten sich an keinem Organe pathologische Veränderungen. Das Herz ist stark mit ungeronnenem Blute gefüllt, ebenso die Lungenvenen. Das Blut gerann nach 15 Minuten. Im Uterus befanden sich 8 circa eine Woche alte Embryonen.

14. Versuch.

Die Hirudinlösung wurde wiederum auf 100⁰ C. erwärmt.

Um 10 Uhr: Gewicht 1895 g. Temperatur 39,5⁰ C.

Um $10^1/_2$ Uhr: Injection.

Um 11 Uhr: Temperatur 40,3⁰ C. Die Athmung ist beschleunigt, Unruhe.

Um $11^1/_2$ Uhr: also wiederum genau nach einer Stunde, tritt wie beim 12. und 13. Versuch, Durchfall ein. Danach wird das Thier ruhiger.

Um 3 Uhr: zeigte das Thier keine Krankheitserscheinungen. Trotzdem beträgt die Temperatur 41,4⁰ C.

Am andern Morgen ist das Thier wieder munter. Temperatur 39,8⁰ C. Harn war nicht abgesetzt.

Wen wir das Recht haben, den beim 13. Versuch eingetretenen Tod als eine Zufälligkeit zu betrachten, so würde aus diesen Versuchen hervorgehen, dass das gekochte Hirudin thatsächlich etwas weniger giftig



wirkt als das ungekochte. Merkwürdig war die regelmässig eine Stunde nach der Injection auftretende Diarrhoe, nach welcher die Thiere sich sichtlich besser befanden.

Um die von Priebatsch und anderen gemachte Beobachtung der Inconstanz der Quecksilberwirkung möglichst zu vermeiden, habe ich versucht, an Stelle der subcutanen Sublimatinjectionen mit intravenösen Injectionen von Hydrargyrum formamidatum solutum zu experimentiren. Hydrargyrum formamidatum solutum giebt allerdings mit reinen Eiweisslösungen keinen Niederschlag, wohl aber mit Kochsalzlösungen. Ich habe dieses Quecksilberpräparat den Thieren im Allgemeinen in destillirtem Wasser aufgelöst injicirt (Ausnahme Versuch 15). Es war allerdings zu erwarten, dass durch das Kochsalz des Blutes ein Niederschlag entstehen würde, doch konnte das die Genauigkeit der Dosirung des Präparates nicht stören.

Das Hydrargyrum formamidatum solutum wurde von mir in der von Fischer (9) angegebenen Weise hergestellt. Es wurden 5 g Sublimat in 250 g destillirtem Wasser aufgelöst. Aus dieser Lösung wurde das Quecksilberoxyd durch Zusatz von Natronlauge ausgefällt und ausgewaschen, bis das Filtrat nach Ansäuern mit Salpetersäure auf Zusatz von Silbernitrat keine Trübung mehr zeigte. Zu dem erhaltenen Quecksilberoxyd wurde unter Erwärmen auf 30—40° C. so lange Formamid zugesetzt, bis sich das Quecksilberoxyd gelöst hatte. Diese Lösung wurde sodann durch Zusatz von destillirtem Wasser auf 500 g verdünnt und dann filtrirt. Es enthielt somit 1 ccm der Lösung 0,01 g Sublimat. Die Lösung hatte folgende Reactionen:

Reaction alkalisch. Auf Zusatz von filtrirter Eiweisslösung keine Trübung. Auf Zusatz von Jodkalilösung schwachgelbe, im Ueberschuss von Jodkali lösliche Trübung, kein Niederschlag.

Nachdem also die Reinheit des Präparates erwiesen war, wurde der erste Versuch unternommen, und zwar handelte es sich zunächst darum, festzustellen, welche Dosis bei intravenöser Injection eine subacute Quecksilbervergiftung hervorruft.

15. Versuch.

Einem 1600 g schweren Kaninchen wurden 0,5 ccm Hydrarg. formamid. solut., welches in 7,5 ccm 0,8 proc. Kochsalzlösung aufgelöst war, in die Ohrvene injicirt. Die Lösung war milchig getrübt.

Die Injection erfolgte um 10 Uhr. Nach der Injection trat beschleunigte, aber nicht angestrengte Athmung ein. Die Temperatursteigerung hatte 2 Stunden nach der Injection ihren Höhepunkt erreicht, indem sie von 39,2° C. auf 40,4° C. gestiegen war. Danach sank die Temperatur wieder auf 39,8° C. Am folgenden Tage zeigte das Thier keine Krankheitserscheinungen. Die Temperatur betrug 38,6° C. Da auch am dritten Tage keine Krankheitserscheinungen bemerkbar waren, wurde das Kaninchen für einen anderen, zu meiner Arbeit nicht in Beziehung stehenden Versuch benutzt und ging dabei ein. Die Section ergab keine Anzeichen einer Quecksilbervergiftung.

Bei den folgenden Versuchen wurde das Hydrarg. formamid. solut. mit destillirtem Wasser verdünnt.



16. Versuch.

Es wurde die doppelte Dosis Hydrarg. formamid. solut. verwendet und zwar 1 ccm gelöst in 7,5 ccm Aq. dest. Gewicht des Kaninchens 1730 g. Temperatur 39,1° C.

Um 10 Uhr: Injection.

Um 12 Uhr: Temperatur 40,2° C.

Um 2 Uhr: Temperatur 39,7° C.

Um 3 Uhr: Temperatur 39,3° C.

Bis zu diesem Zeitpunkte zeigte das Thier keine Krankheitserscheinungen.

Um 3 Uhr: trat Durchfall ein.

Am zweiten Tage bestand noch immer Durchfall. Das Kaninchen frass nicht das vorgesetzte Futter, sondern seinen eigenen Koth. Am dritten Tage trat starke Athemnoth ein. Das Kaninchen wurde sehr schwach und verendete in der Nacht. Es hatte seit der Injection nicht urinirt.

Section am andern Morgen. Gewicht 1500 g. Verlust also 230 g. Unterhautblutgefässe stark mit geronnenem Blut gefüllt. Brusthöhle ohne flüssigen Inhalt, Brustfell glatt und glänzend. Lungen collabirt. rosaroth gefärbt mit einigen hypostatischen Flecken. Herz stark vergrössert mit stark geronnenem Blute gefüllt. Bauchfell glatt und glänzend. Magen mässig gefüllt. Schleimhaut des Magens geschwollen. Dünndarm ohne Veränderungen. Blinddarm in seiner ganzen Ausdehnung mit starken Auflagerungen auf der Höhe der Falten. Ebenso der Anfangstheil des Colon. Rectum ohne Veränderungen. Milz nicht verändert. Leber braunroth, Ränder abgestumpft, auf dem Durchschnitt blutreich. Läppchenzeichnung verwischt, Gallenblase gefüllt.

Gewicht der Nieren 16 g. Kapsel leicht ablösbar. Rindenschicht grauroth. Glomeruli deutlich erkennbar. Grenzschicht vergrössert, dunkelroth. Markschicht graubraun, Markstrahlen deutlich erkennbar. Die Harnblase enthält wenig, sehr eiweissreichen Harn.

Sämmtliche Blutgefässe sind stark mit geronnenem Blut gefüllt.

17. Versuch.

Die Menge der Hydrarg. formamid. solut. wurde wiederum verdoppelt. Das Kaninchen erhielt also 2 ccm gelöst in 10 ccm Aq. dest. intravenös injicirt. Gewicht des Kaninchens 1555 g. Das Kaninchen verendete während der Injection.

18. Versuch.

Das Kaninchen 1650 g schwer, erhält 1,5 ccm Hydrarg. formamid. solut. gelöst in 7,5 ccm Aq. dest. und stirbt ebenfalls während der Injection.

19. Versuch.

Da sich beide Dosen von 2 ccm und $1^1/_2$ ccm als sofort tödtlich erwiesen hatten, erhielt das folgende 1550 g schwere Kaninchen wiederum die Dosis des 16. Versuches, nämlich 1 ccm. Auch dieses Kaninchen starb sofort.

Es lag nun die Vermuthung nahe, dass das Präparat, welches sehr leicht zersetzlich ist, nicht mehr zu den Versuchen verwendbar war, trotzdem es noch die vorgeschriebenen Reactionen zeigte. Es wurde also ein Controlpräparat von der Firma Merck-Darmstadt bezogen. Dieses zeigte dieselbe Wirksamkeit, wie das von mir hergestellte Präparat, indem die Menge von 1 ccm ebenfalls ein Kaninchen sogleich tödtete. Es musste also die Resistenz des Kaninchens vom 16. Versuch als individuell angesehen werden.

20. Versuch.

Es wurden wiederum 0,5 ccm Hydrarg. formamid. solut. gelöst in 5 ccm Aq. dest. intravenös injicirt. Gewicht des Kaninchens 1730 g, Temperatur 39,4° C.

Am Tage der Injection zeigte das Thier keine Krankheitserscheinungen. Am andern Tage dagegen sitzt es zusammengekauert im Käfig und hat starken Durchfall. Am dritten Tage tritt starke Athemnoth ein, Tod Nachmittags 4 Uhr. Harn war seit der Injection nicht abgesetzt.

Sectionsbefund: Gewicht 1530 g. Verlust also 200 g. Unterhautblutgefässe stark mit geronnenem Blute gefüllt. Brusthöhle ohne flüssigen Inhalt. Herz in Diastole. Rechte Herzhälfte stark mit geronnenem Blute gefüllt. Lungen collabirt, von rosarother Farbe.

Bauchfell glatt und glänzend. Magen mässig gefüllt. Unter der Schleimhaut des Magens zahlreiche hirsekorngrosse Blutungen. Am Dünndarm keine Veränderungen. Im Blinddarm starke Auflagerungen. Im Anfangstheile des Colon Blutungen. Im Rectum keine Veränderungen. Leber dunkelbraun, blutreich. Läppchen nicht erkennbar.

Gewicht der Nieren 16 g. Capsel leicht ablösbar. Rindenschicht hellgrau. Glomeruli deutlich erkennbar. Grenzschicht verbreitert, dunkelroth. Markschicht hellgrau. Markstrahlen nicht erkennbar. Mikroskopische Untersuchung: Nekrose der Epithelien der Tubuli contorti. Zahlreiche Kalkablagerungen in der Rinde. Starke Hyperämie und zahlreiche Hämorrhagien.

Sämmtliche grosse Blutgefässe sind stark mit geronnenem Blute gefüllt.

Durch diese Versuche wurde festgestellt, dass eine Dosis von 0,5 Hydrarg. formamid. solut., intravenös gegeben, keine acute Quecksilbervergiftung hervorruft, sondern dass derart behandelte Thiere im Allgemeinen erst nach einem Zeitraum von 3 Tagen unter den typischen Erscheinungen einer subacuten Quecksilbervergiftung sterben. Dagegen zeigte es sich, dass bei Anwendung höherer Dosen die Wirkung sehr variirt. So starben die einen Thiere bei intravenöser Injection von 1 ccm Hydrarg. formamid. solut. sogleich, während das Kaninchen des 16. Versuches durch die gleiche Dosis erst in 3 Tagen getödtet wurde. Es wurde also bei den Schlussversuchen 21—23 die Dosis von 0,5 ccm angewendet. Diese Versuche sind Parallelversuche. Bei Versuch 21 wurde nur Hydrarg. formamid. solut. injicirt, bei Versuch 22 dieselbe Menge Hydrarg. formamid. und zugleich 0,1 g Hirudin in der als wirksam erkannten Weise hergestellt, und im letzten, dem 23. Versuche, wurde das Hirudin vor der Injection auf 60° erwärmt.

21. Versuch.

Einem 1670 g schweren Kaninchen (Temperatur 39,6° C.) wurden 0,5 ccm Hydrarg. formamid. solut. gelöst in 5 ccm Aq. dest. intravenös injicirt. Injection um $11^1/_2$ Uhr. Das Thier zeigte am Tage der Injection keine Krankheitserscheinungen. Auch am zweiten Tage ist es noch munter; erst am dritten Tage tritt Durchfall ein. Gegen Abend wird die Athmung angestrengt und beschleunigt. In der Nacht verendet das Thier, also ungefähr 60 Stunden nach der Injection.

Sectionsbefund: Das Gewicht beträgt 1510 g. Der Gewichtsverlust also 180 g. Die Unterhautblutgefässe sind stark mit geronnenem Blut gefüllt. Das Brustfell ist glatt und glänzend. Das Herz ist stark vergrössert, die rechte Herzhälfte ist mit geronnenem Blut gefüllt. Die Lungen sind collabirt, von rosarother Farbe mit einigen hypostatischen Flecken. Das Bauchfell ist glatt und glänzend. Die Leber blutreich.



Läppchen nicht erkennbar. Der Magen ist mässig gefüllt. Unter der Schleimhaut des Magens einige stecknadelkopfgrosse Blutungen. Die Milz ist nicht verändert. Am Dünndarm keine Veränderungen. Im Blinddarm und im Anfangstheil des Colon starke Auflagerungen auf der Höhe der Falten. Am Rectum keine Veränderungen. Gewicht der Nieren 18 g. Capsel leicht ablösbar. Die Rindenschicht ist grauroth. Die Glomeruli deutlich erkennbar. Die Grenzschicht ist stark verbreitert, von dunkelrother Farbe. Die Markschicht ist hellgrau, die Markstrahlen sind deutlich erkennbar. Sämmtliche grosse Blutgefässe sind stark mit geronnenem Blute gefüllt.

22. Versuch.

Es wurden injicirt 0,1 g Hirudin, gelöst in 20 ccm Wasser und darauf 0,5 Hydrarg. formamid. solut., gelöst in 5 ccm Aq. dest. Die Injectionen fanden statt von $9^3/_4$ bis $10^1/_4$ Uhr. Das Gewicht betrug vor der Injection 1580 g. Kurze Zeit nach der Injection treten die bei den Hirudinversuchen beschriebenen Depressionserscheinungen ein. Um 11 Uhr starker Durchfall. Gegen Abend Athemnoth. Tod gegen 10 Uhr, also 12 Stunden nach der Injection.

Sectionsbefund: Gewicht 1420 g. Verlust also 160 g. Die Unterhautblutgefässe sind stark mit ungeronnenem Blute gefüllt. Das Brustfell ist glatt und glänzend. Das Herz im Zustand der Diastole. Rechte Vor- und Herzkammer stark mit ungeronnenem Blut gefüllt. Lungen collabirt, von rosarother Farbe. Das Bauchfell ist glatt und glänzend. Die Leber von braunrother Farbe, auf dem Durchschnitt blutreich. Lobuli deutlich erkennbar. Die Milz ist stark geschwollen, $7:1^1/_2:0{,}3$ cm gross. Der Magen ist stark gefüllt. Die Schleimhaut des Magens nicht verändert. Im Dünndarm keine Veränderungen. Im Blinddarm ganz geringe Auflagerungen. Im Colon und Rectum keine Veränderungen.

Gewicht der Nieren 15 g. Die Capsel leicht ablösbar. Die Nieren auf dem Durchschnitt blutreich, Rindenschicht grauroth, Glomeruli deutlich erkennbar. Grenzschicht verbreitert, dunkelroth, Markschicht hellgrau, Markstrahlen deutlich erkennbar. Sämmtliche Blutgefässe sind stark mit ungeronnenem Blut gefüllt.

23. Versuch.

Es werden dieselben Mengen Hirudin und Hydrarg. formamid. solut. intravenös injicirt, nur wird das Hirudin vor der Injection auf 60° erwärmt.

Gewicht des Kaninchens 1690 g. Temperatur 39,4° C. Injection von $10^1/_2$ bis 11 Uhr. Nach der Injection treten, wie beim vorigen Versuch, die schon beschriebenen Erscheinungen ein. Um 2 Uhr, also 3 Stunden nach der Injection, Durchfall. Der Zustand hält den ganzen Tag über an. Am andern Tage wird das Thier immer schwächer. Der Durchfall wird stärker. Gegen Abend starke Depression und starke Athemnoth. Tod um 7 Uhr, also 32 Stunden nach der Injection.

Sectionsbefund: Gewicht 1420 g. Gewichtsverlust also 270 g. Die Unterhautblutgefässe sind stark mit ungeronnenem Blute gefüllt. Das Brustfell ist glatt und glänzend. Das Herz im Zustande der Diastole. Die rechte Herzhälfte ist stark mit ungeronnenem Blute gefüllt. Die Lungen sind collabirt, von rosarother Farbe. Das Bauchfell ist glatt und glänzend. Die Leber blutreich, die Lobuli nicht erkennbar. Der Magen ist mässig gefüllt, die Schleimhaut ohne Veränderungen. Die Milz ist geschwollen, 6 : 1 : 0,3 cm gross. Die Pulpa dünnflüssig. Am Dünndarm keine Veränderungen. Am Blinddarm Auflagerungen. Colon und Rectum nicht verändert.

Gewicht der Nieren 16 g. Kapsel leicht ablösbar. Nieren auf dem Durchschnitt blutreich. Rindenschicht grauroth. Glomeruli schwach erkennbar. Grenzschicht dunkelroth, verbreitert. Markschicht braunroth, Markstrahlen deutlich erkennbar. Sämmtliche Blutgefässe sind stark mit ungeronnenem Blute gefüllt.



Durch diese Versuche wurde wiederum auf das Klarste die hochgradige Activation des Quecksilbers durch Hirudin bewiesen, die wir allerdings jetzt als eine Superposition der toxischen Eigenschaften des Hirudins zu der Quecksilbergiftwirkung bezeichnen müssen. Das Thier, welches 0,5 ccm Hydrarg. formamid. solut. allein bekommen hatte, starb ca. 60 Stunden nach der Injection. Dasjenige Thier, welches gleich viel Hydrarg. formamid. solut. und dazu 0,1 g Hirudin, in physiologischer Kochsalzlösung, bei 37,5° C. gelöst, bekommen hatte, starb, nachdem schon in kurzer Zeit Athemnot und heftiger Durchfall eingetreten war, nach 12 Stunden. Das dritte Thier, welchem gleich viel Hydrarg. formamid. solut. und gleich viel Hirudin, jedoch erwärmt auf 60° C., injicirt war, in 36 Stunden, nachdem ebenfalls die bekannten Vergiftungserscheinungen (Durchfall, Athemnoth) schon 2—3 Stunden nach der Injection aufgetreten waren.

Diese Versuche schliessen sich eng an die von Frau Kohan, Fräulein Prussak und Herrn Priebatsch gemachten an. Sie zeigen die Verstärkung der Quecksilberwirkung durch Hirudin, auch bei intravenöser Injection beider genau dosirter Substanzen. Bei den subcutanen Sublimatinjectionen hatte man ja immer mit einer Beeinflussung der Resultate durch die individuell verschiedene Resorptionsfähigkeit zu rechnen.

Die Hauptergebnisse meiner Arbeit lassen sich in folgende Sätze zusammenfassen:

1. Das Hirudin hat toxische Eigenschaften. Es bewirkt, einem Kaninchen in Dosen von 0,1 g intravenös gegeben, Steigerung der Respirationsfrequenz, Erhöhung der Temperatur, Apathie und Somnolenz, sowie Albuminurie. Rasch wiederholte Hirudininjectionen können tödtlich wirken.

2. Durch Erwärmen von Hirudinlösungen auf 60—100° C. werden diese toxischen Eigenschaften abgeschwächt.

3. Die Activation der Quecksilberwirkung durch Hirudin ist auch bei intravenöser Injection von Hydrarg. formamid. solut. deutlich erkennbar. Sie entsteht aber vielleicht nur durch Vereinigung der toxischen Eigenschaften beider Substanzen.

Vorliegende Arbeit wurde im pharmakologischen Institute der Universität Bern ausgeführt. Herrn Professor Dr. Bürgi gestatte ich mir, für die Anregung zu derselben und die bereitwillige Unterstützung auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.



Literatur.

1) Bürgi, Neue Untersuchungen über das Quecksilber. Correspondenzbl. f. Schweiz. Aerzte. 1908. No. 19.
2) Kaufmann, Die Sublimatintoxication. Breslau 1888.
3) M. Kohan, Quecksilbervergiftungen bei gleichzeitiger Hirudinwirkung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak.
4) Prussak, Ueber Hirudin-Quecksilbervergiftungen. Ebenda.
5) Priebatsch, Ueber die Grundwirkungen des Quecksilbers. Virchow's Archiv.
6) Franz, Ueber den die Blutgerinnung aufhebenden Bestandtheil des medicinischen Blutegels. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 49.
7) Bodong, Ueber Hirudin. Ebendas. Bd. 52.
8) Haycraft, Ueber die Einwirkung eines Secretes des officinellen Blutegels auf die Gerinnbarkeit des Blutes. Ebendas. Bd. 18.
9) Fischer, Die neueren Arzneimittel.

XXXVII.

Aus dem k. k. serotherapeutischen Institute in Wien.
(Vorstand: Hofrath Prof. Dr. R. Paltauf).

Studien über die hämolysirende Eigenschaft der Blutsera.

II.

Wirkung des Sublimats auf die complexe Hämolyse durch Immunserum und die Wassermann'sche Reaction.

Von

Dr. **Emil Epstein** (Wien) und Dr. **Ernst Přibram** (Assistent am Institute).

1. Die Wirkung des Sublimats im Reagensglasversuche.

Das Sublimat nimmt unter den Salzen mit Rücksicht auf seine biologische Wirkung eine Sonderstellung ein: so löst es z. B. wegen seiner fixirenden Eigenschaften rothe Blutkörperchen nur innerhalb einer ganz engen Concentrationsgrenze [Detre (1) und Sellei, Dohi (2)] und vermag z. B. in keiner Concentration colloidale Suspensionen auszuflocken [Porges und Neubauer (3)].

Die engen Beziehungen, welche zwischen Hämolyse, Ausflockungserscheinungen und Wirkungen auf das Complement des Serums bestehen [Goldschmidt und Pribram (4)] veranlassten uns, zu untersuchen, welche Wirkung das Sublimat in jenen Concentrationen, in welchen es Blutkörperchen auflöst, ohne Lecithin auszuflocken, auf die complexe Hämolyse hat, ob es diese, ähnlich wie hämolysirende und Lecithin flockende Agentien (Cocain, Urethan etc.) verhindert oder, wie physikalisch indifferente Lösungen, unbeeinflusst lässt.

Auch eine practische Erwägung liegt unseren Untersuchungen zu Grunde: die complexe Hämolyse wird bei der von Wassermann angegebenen Untersuchungsmethode, der sogenannten „Complementablenkung" benützt. Da das zu diesen Untersuchungen gewonnene Serum oft von Patienten stammt, die vorher einer Quecksilberbehandlung unterzogen wurden oder noch in Behandlung stehen, so könnte die Gegenwart von kleinen Quecksilbermengen im Serum leicht die Reaction in irgend einem Sinne beeinflussen. Diese Beeinflussung kann sich in zweierlei Richtung bewegen: wenn das Sublimat in ähnlicher Weise wie die giftigen Alkaloide in jenen Mengen, in welchen es zu hämolysiren vermag, die completirende Eigenschaft des frischen Meerschweinchen-



serums aufhebt, dann könnte eine positive Luesreaction dort vorgetäuscht werden, wo thatsächlich keine besteht. Eine Beeinflussung im umgekehrten Sinne wäre denkbar, wenn das Sublimat in jenen blutkörperchen lösenden Dosen gar keinen Einfluss auf das Complement ausübt. Dann wäre es denkbar, dass die in den Controlen durch die Gegenwart des Serums verdeckte Fähigkeit des Sublimats, zu hämolysiren, die Wirkung der complexen Hämolyse verstärkt und auf diese (oder ähnliche) Weise die für Lues charakteristische Reaction des Serums abschwächt oder aufhebt.

Um die oben gestellten Fragen zu entscheiden, bestimmten wir zunächst die Grenzen einer [jedesmal frisch bereiteten[1])] hämolysirenden Sublimatlösung (Hammelblut) und fanden:

	nach $^3/_4$ Std.	nach 1 Std.	nach 24 Std.
1 ccm 1 prom. $HgCl_2$ (in 1 proc. NaCl-Lsg.!) + 0,1 ccm Hammelblut (50 pCt.)	0	0	0
1 „ 0,1 „ „ („ 1 „ „) + 0,1 „ „ (50 „)	0	gelöst	—
1 „ 0,01 „ „ („ 1 „ „) + 0,1 „ „ (50 „)	gelöst	—	—
1 „ 0,001 „ „ („ 1 „ „) + 0,1 „ „ (50 „)	0	0	gelöst

Bemerkenswerth ist, dass die Sublimathämolyse einen eigenartigen Typus aufweist: sie erfolgt plötzlich, ohne ein Uebergangsstadium. Diese Hämolyse wird durch Gegenwart von Serum wesentlich beeinträchtigt, so dass sie, wie aus den später mitzutheilenden Controlen hervorgeht, bei Wahl entsprechend geringer Sublimatconcentrationen die Versuchsanordnung nicht stört. In den folgenden Versuchen wurde dem als Controle dienenden Normalserum vor dem Inactiviren durch Erwärmen auf 55° C. 0,1 ccm einer 0,5 proc. Sublimatlösung (in physiologischer Kochsalzlösung) zu je 1 ccm Serum zugesetzt. Mit 0,1 ccm dieser Mischung wurde der Versuch angestellt, so dass die in 1 ccm enthaltene Sublimatmenge 0,05 mg betrug. Da das Serum durch den Sublimatzusatz verdünnt worden war, wurden auch die entsprechenden Controlen (ohne Sublimatzusatz) vor dem Inactiviren mit 0,1 ccm physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.

	Kochsalzlsg. ccm	ccm	Ser.	O.E. ccm	M.S. ccm		nach 30 Min.	nach 1 Std.	nach 2 Std.
1.[2])	0,4	+ 0,1 Subl.-L.-S.	[1,0 + 0,1 $HgCl_2$ (0,5 proc.)]	+ 0,1	+ 0,1	+ 0,2 J.-S. + 0,1 Blut (50 pCt.)	0	Beg.	Cpl.
2.	0,4	+ 0,1 L.-S.	(1,0 + 0,1 NaCl-Lsg.)	+ 0,1	+ 0,1		0	0	0
3.	0,4	+ 0,1 Subl.-N.-S.	[1,0 + 0,1 $HgCl_2$ (0,5 proc.)]	+ 0,1	+ 0.1		Beg.	Cpl.	—
4.	0,4	+ 0,1 N.-S.	(1,0 + 0,1 NaCl-Lsg.)	+ 0,1	+ 0,1		0	Beg.	Cpl.

Controlen.

			nach 30 Min.	nach 1 Std.	nach 2 Std.
5.	0,8 ccm Kochsalzlsg. + 0,1 ccm Subl.-L.-S. (1,0 Ser. + 0,1 $HgCl_2$ 0,5 proc.)	+ 0,2 J.-S. + 0,1 Blut (50 pCt.)	0	0	Beg.
6.	0,8 „ „ + 0,1 „ L.-S. (1,0 „ + 0,1 Kochsalzlsg.)		0	0	0
7.	0,8 „ „ + 0,1 „ Subl.-N.-S. (1,0 „ + 0,1 $HgCl_2$ 0,5 proc.)		0	0	Beg.
8.	0,8 „ „ + 0,1 „ N.-S. (1,0 „ + 0,1 Kochsalzlsg.)		0	0	0

Das sublimathaltige Serum löste in diesen Versuchen noch im Laufe von 24 Stunden in Folge des Sublimatgehaltes (Controle 5 und 7). Aus

1) In Uebereinstimmung mit Dohi beobachteten wir, dass hochverdünnte Sublimatlösungen in einigen Stunden nach der Herstellung ihre lösende Eigenschaft theilweise oder ganz einbüssen. Dohi giebt die Grenzen für Hammelblut 1 : 8000 bis 1 : 500000 an.

2) Zeichenerklärung s. S. 551.

diesem Grunde gingen wir mit dem Sublimatzusatze noch weiter herab und fanden auch noch bei Zusatz von 0,1 ccm einer 0,25 proc. Sublimatlösung zu 1 ccm Serum eine deutliche Beeinflussung des Complementablenkungsversuches im Sinne einer Beschleunigung der Hämolyse:

	Kochsalzlsg. ccm	ccm	Ser.		O.E. ccm	M.S. ccm		nach 30 Min.	nach 1 Std.	nach 2 Std.
1.[1]	0,4	+ 0,1	Subl.-L.-S.	(1,0 + 0,1 $HgCl_2$ 0,25 proc.)	+ 0,1	+ 0,1	+ 0,2 J.-S. + 0,1 Blut (50 pCt.)	0	Beg.	Fast cpl.
2.	0,4	+ 0,1	L.-S.	(1,0 + 0,1 NaCl-Lsg.)	+ 0,1	+ 0,1		0	0	0
3.	0,4	+ 0,1	Subl.-N.-S.	(1,0 + 0,1 $HgCl_2$ 0,25 proc.)	+ 0,1	+ 0,1		Beg.	Cpl.	—
4.	0,4	+ 0,1	N.-S.	(1,0 + 0,1 NaCl-Lsg.)	+ 0,1	+ 0,1		0	Beg.	Cpl.

Controlen.

					nach 30 Min.	nach 1 Std.	nach 2 Std.
5.	0,8 ccm Kochsalzlsg.	+ 0,1 ccm	Subl.-L.-S.	(1,0 Ser. + 0,1 $HgCl_2$ 0,25 proc.)	+ 0.2 J.S. + 0,1 Blut (50 pCt.)	0	0	0
6.	0.8 „ „	+ 0,1 „	L.-S.	(1.0 „ + 0,1 NaCl-Lsg.)		0	0	0
7.	0.8 „ „	+ 0,1 „	Subl.-N.-S.	(1,0 „ + 0,1 $HgCl_2$ 0,25 proc.)		0	0	0
8.	0.8 „ „	+ 0,1 „	N.-S.	(1,0 „ + 0,1 NaCl-Lsg.)		0	0	0

Es geht also aus diesem Versuche hervor, dass noch ein Gehalt von 0,025 mg $HgCl_2$ im Serum, der in Folge der Gegenwart des Serums an sich nicht im Stande ist, eine Auflösung der rothen Blutkörperchen zu bewirken, die Complementablenkung derart zu beeinflussen vermag, dass die Hämolyse erheblich früher eintritt (Versuch No. 1 u. 3), so dass bei Prüfung des sublimathaltigen Serums eines Luetikers die complementablenkende Wirkung theilweise oder ganz aufgehoben werden kann.

Die Ausflockung einer Suspension von glykocholsaurem Natron durch Luesserum [Porges (5)] wird durch die Gegenwart der erwähnten kleinen Sublimatmengen wesentlich verzögert, nicht aber völlig aufgehoben.

2. Die Wirkung der Quecksilberbehandlung auf die Wassermann'sche Reaction[2]).

Es zeigte sich also in den eben erwähnten Versuchen, dass die Wirkung der geringen Sublimatmengen die Wirkung der complexen Hämolyse verstärkt, und auf diese Weise — im Reagensglasversuche — die für Lues charakteristische Reaction abschwächt oder aufhebt. Es war nun zu untersuchen, ob nach Injection von Sublimat die im Blute kreisenden Quecksilbermengen im Stande sind, in ähnlicher Weise zu wirken. Es ist dies, wie wir zeigen werden, thatsächlich der Fall. Um diese Frage zu entscheiden, wählten wir ein Kaninchen zur Sublimatbehandlung, dessen Serum die Eigenschaft hatte, ähnlich wie Luetikerserum mit alkoholischem Herzextract vom Meerschweinchen die Hämolyse durch Hammelblutimmunserum aufzuheben. Da der Ausfall des

1) Zeichenerklärung: Subl.-L.-S. = Luesserum mit Sublimatzusatz. — O.E. = Organextract. — M.S. = frisches Meerschweinchenserum („Complement"). — J.-S. = 250fache Verdünnung eines Hammelblutimmunserums (vom Kaninchen). — N.-S. = Serum eines Gesunden. — Beg. = beginnende Hämolyse. — Cpl. = complete Hämolyse. — 0 = keine Hämolyse.

2) Die zu den Versuchen verwendeten Blutsera von Luetikern und Gesunden erhielten wir, Dank dem freundlichen Entgegenkommen des Herrn Priv.-Doc. Dr. R. v. Zumbusch aus der Abtheilung für Hautkrankheiten der Krankenanstalt Rudolsstiftung. Für dieses Entgegenkommen erlauben wir uns an dieser Stelle wärmstens zu danken.

Versuches von dem Sublimatgehalte des Kaninchenserums abhängig ist[1], mussten zu verschiedenen Zeiten nach der Injection Aderlässe gemacht werden; auf diese Weise gelang es auch leicht, festzustellen, wann der Sublimatgehalt derart abgenommen hatte, dass das erwähnte Phänomen nicht mehr in Erscheinung trat. Die Versuchsanordnung war folgende: Einem Kaninchen wurde ein Aderlass (I) gemacht, hierauf 0,01 ccm (1 ccm 1 proc. Lösung) Sublimat subcutan injicirt, 3—5 Stunden später abermals die gleiche Menge Sublimat. Eine Stunde nach der zweiten Injection erfolgt ein zweiter Aderlass (II), 4—5 Stunden später ein dritter (III), am folgenden Tage der vierte (IV). Wegen der Eingangs erwähnten, auch von Dohi kürzlich beschriebenen Eigenschaft hochverdünnter Sublimatlösungen, ihre hämolysirende Eigenschaft nach mehrstündigem Stehen einzubüssen, war es nothwendig, die gewonnenen Sera sobald als möglich zu den Versuchen zu verwenden. Es stellte sich auch hier heraus, dass bei späteren Wiederholungen desselben Versuches mit dem in der Kälte aufbewahrten Serum der Ausfall des Versuches viel weniger deutlich war, als am ersten Tage. Es wurde aus diesem Grunde stets nur frisches Serum verwendet.

Versuchsprotokolle.

Versuch vom 15. 9. 09.

	nach 15 Min.	nach 30 Min.	nach 1 Std.	nach 1½ Std.
I. 0,1 M.S. + 0,4 NaCl-Lsg. + 0,1 O.E. + 0,1 A_I + 0,2 I.S. + 0,1 Blut (50 proc.)[2]	0	0	0	0
II. 0,1 „ + 0,4 „ + 0,1 „ + 0,1 A_{II} + 0,2 „ + 0,1 „ . . .	+	+	+	+
III. 0,1 „ + 0,4 „ + 0,1 „ + 0,1 A_{III} + 0,2 „ + 0,1 „ . . .	0	0	+	+
IV. 0,1 „ + 0,4 „ + 0,1 „ + 0,1 A_{IV} + 0,2 „ + 0,1 „ . . .	0	0	+	+
V. 0,1 „ + 0,4 „ + 0,1 „ + 0,1 A_V + 0,2 „ + 0,1 „ . . .	0	0	0	0
Controlen:				
1. 0,1 M.S. + 0,5 NaCl-Lsg. + 0,1 O.E. + 0,2 I.S. + 0,1 Blut (50 proc.) . . .	0	(+)	+	—
2. 0,1 „ + 0,5 „ + 0,1 „ + 0,1 A_I + 0,1 „	0	0	0	(+)
3. 0,1 „ + 0,5 „ + 0,1 „ + 0,1 A_{II} + 0,1 „	0	0	(+)	+[3]
4. 0,1 „ + 0,5 „ + 0,1 „ + 0,1 A_{III} + 0,1 „	0	0	(+)	+
5. 0,1 „ + 0,5 „ + 0,1 „ + 0,1 A_{IV} + 0,1 „	0	0	0	0
6. 0,1 „ + 0,5 „ + 0,1 „ + 0,1 A_V + 0,1 „	0	0	0	0

1) Da die Hämolyse durch Sublimat, wie oben gezeigt wurde, sich in den engen Grenzen von 0,1 pCt. bis 0,001 pCt. bewegt, kann auch bei einem Ueberschuss von Sublimat das Phänomen nicht beobachtet werden! Es kann hierbei sogar zu einer stärkeren Hemmung der Hämolyse kommen.

2) Zeichenerklärung: M.S. = frisches Meerschweinchenserum („Complement"). — O.E. = Organextract (alkohol. Herzextract von Meerschweinchen). — I.S. = 250 fache Verdünnung eines Hammelblutimmunserums (von Kaninchen). — A_I = Serum vom Aderlass I (vor der Injection). — A_{II} = Serum vom Aderlass II (1 Std. nach der 2. Sublimatinjection). — A_{III} = Serum vom Aderlass III (nach 6 Std.). — A_{IV} = Serum vom Aderlass IV (nach 24 Std.). — A_V = Serum vom Aderlass V (nach 30 Std.). — 0 = ungelöst. — (+) = partiell gelöst. — + = gelöst. — Sera A_I bis A_V sind (bei 55°, ½ Std.) inactivirt. Längerdauerndes Erhitzen ist zu vermeiden, da durch längeres Erhitzen das Serum eine stärkere antihämolytische Wirkung erhält.

3) Hier macht sich die Gegenwart von Quecksilbersalz im Serum ebenfalls geltend.



Dieselben Sera wurden auch in Bezug auf ihr Ausflockungsvermögen für glykocholsaures Natron (1 proc. Lösung) untersucht. Wir fanden:

	nach 4 Std.	nach 18 Std.	nach 24 Std.
I. 0,5 ccm (1 proc.) glyk. Na + 0,5 ccm A_{I} . .	+	++	reichl. Ndschl.
III. 0,5 „ + 0,5 „ A_{III} . .	0	0	(+)
V. 0,5 „ + 0,5 „ A_{V} . .	0	(+)	+

Versuch vom 18. 9. 09. (Der ganze Versuch wurde bei demselben Kaninchen wiederholt.)

	nach 15 Min.	nach 30 Min.	nach 1 Std.	nach $1^1/_2$ Std.
I. 0,1 M.S. + 0,4 NaCl-Lsg. + 0,1 O.E. + 0,1 A_{I} + 0,2 I.S. + 0,1 Blut (50 proc.)	0	0	0	(+)
II. 0,1 „ + 0,4 „ + 0,1 „ + 0,1 A_{II} + 0,2 „ + 0,1 „	(+)	+	+	+
III. 0,1 „ + 0,4 „ + 0,1 „ + 0,1 A_{III} + 0,2 „ + 0,1 „	(+)	(+)	+	+
IV. 0,1 „ + 0,4 „ + 0,1 „ + 0,1 A_{IV} + 0,2 „ + 0,1 „	0	0	(+)	+

Controlen:

1. 0,1 M.S. + 0,5 NaCl-Lsg. + 0,1 O.E. + 0,1 A_{I} + 0,1 Blut (50 proc.) . . .	0	0	0	0
2. 0,1 „ + 0,5 „ + 0,1 „ + 0,1 A_{II} + 0,1 „	0	(+)	(+)[1]	+
3. 0,1 „ + 0,5 „ + 0,1 „ + 0,1 A_{III} + 0,1 „	0	0	0	0
4. 0,1 „ + 0,5 „ + 0,1 „ + 0,1 A_{IV} + 0,1 „	0	0	0	0

Bei der Wahl der Kaninchen musste sorgfältig darauf geachtet werden, dass das (inactivirte) Kaninchenserum vor der Injection des Sublimats (A_{I}) mit Meerschweinchenserum keine Hämolyse der Hammelblutkörperchen bewirkte (Gehalt an „Amboceptor" für Hammelblut). Ist dies der Fall, dann lässt sich der Versuch überhaupt nicht in dieser Weise anstellen, da in I. Hämolyse oft bereits in 15 Minuten auftritt. Um den Amboceptorgehalt des Kaninchenserums festzustellen, wurden die angeführten Controlproben angestellt. Die Hämolyse in den Controlproben zu A_{II} und A_{III} ist wohl auf den Quecksilbergehalt des Serums zurückzuführen. Aus der Tabelle geht auch das Verhalten dieser Sera gegenüber einer 1 proc. Suspension von glykocholsaurem Natron hervor. Die Ausflockung ist nach der Injection von Sublimat bedeutend verzögert.

Was für die Sublimatinjection gilt, gilt auch für die Quecksilbereinreibung. Entsprechend der langsameren Resorption tritt das Phänomen der Hemmung der Wassermann'schen Reaction nicht wie dort nach einer Stunde, sondern erst längere Zeit nach der Inunction, etwa nach 24 Stunden auf und erreicht sein Maximum 48 Stunden nach der Einreibung. Die in der folgenden Tabelle wiedergegebenen Versuche wurden an einem anderen, nicht dem ersterwähnten Kaninchen angestellt, nachdem wir uns auch bei diesem Thiere davon überzeugt hatten, dass sein inactivirtes Serum, mit frischem Meerschweinchenserum versetzt, Hammelblut in den anzuwendenden Mengenverhältnissen nicht löste. Nach einem Aderlasse (A) aus der Ohrvene wurde dem Thiere die Bauchhaut rasirt und 1 g Unguentum cinereum mit der flachen Hand etwa 5 Minuten lang eingerieben. Eine zweite Einreibung der gleichen Menge erfolgte 18 Stunden später. 3 Stunden nach der zweiten Ein-

1) S. S. 552 Anm. 3.

reibung Aderlass aus der rechten Vena jugularis (B), nach 24 Stunden Aderlass aus der linken Vena jugularis (C), nach 48 Stunden wurde das Thier entblutet (Aderlass D). Mit dem bei 55° C. $^1/_2$ Stunde lang inactivirten Serum der 4 Aderlässe wurde nun die Wassermann'sche Reaction angestellt.

		nach 15 Min.	nach 30 Min.	nach 1 Std.	nach $1^1/_2$ Std.
I.	0,9 ccm NaCl-Lsg. + 0,1 O.E. + 0,1 A + 0,1 M.S. + 0,2 J.S. + 0,1 Blut	0	0	0	(+)
II.	0,9 „ „ + 0,1 „ + 0,1 B + 0,1 „ + 0,2 „ + 0,1 „	0	0	(+)	(+)
III.	0,9 „ „ + 0,1 „ + 0,1 C + 0,1 „ + 0,2 „ + 0,1 „	0	(+)	(+)	+
IV.	0,9 „ „ + 0,1 „ + 0,1 D + 0,1 „ + 0,2 „ + 0,1 „	+	+	+	+
	Controlen.				
1.	1,0 ccm NaCl-Lsg. + 0,1 O.E. 0,1 M.S. + 0,2 J.S. + 0,1 Blut . . .	+	+	+	+
2.	1,1 „ „ + 0,1 „ 0,1 „ + 0,1 A + 0,1 „ . . .	0	0	0	(+)
3.	1,1 „ „ + 0,1 „ 0,1 „ + 0,1 B + 0,1 „ . . .	0	0	0	(+)
4.	1,1 „ „ + 0,1 „ 0,1 „ + 0,1 C + 0,1 „ . . .	0	0	(+)	+[1]
5.	1,1 „ „ + 0,1 „ 0,1 „ + 0,1 D + 0,1 „ . . .	+	+	+	+

Bei Weglassung des Organextractes lösten alle Proben fast ebenso rasch, wie das hämolytische System allein, das Kaninchenserum allein hemmt also die Hämolyse nicht.

Wir haben uns also auch hier davon überzeugt, dass im Blute kreisende Quecksilberverbindungen die Wassermann'sche Reaction aufheben. Da die Quecksilberausscheidung beim Menschen etwa am 5. oder 6. Tage der Einreibung beginnt, dürfen wir wohl annehmen, dass von dieser Zeit ab mit dem Serum eines solchen Patienten[2]) angestellte Proben das von Wassermann beschriebene und für Lues charakteristische Phänomen der Complementablenkung wegen des Quecksilbergehaltes des Serums nicht oder schwächer geben werden als zuvor, ohne dass daraus ein Schluss auf die Beeinflussung der Lues zulässig wäre. Während der ganzen Zeit der Quecksilbereinreibungen oder Sublimatbehandlung gilt das Gleiche. Diesselhorst (6) hat in sorgfältigen Analysen gezeigt, dass in der Regel noch 2—3 Monate nach beendeter Quecksilbereinreibung recht erhebliche Quecksilbermengen im Harn und Koth erscheinen, Spuren sogar noch nach 5 Monaten. Man wird also nur dann einen therapeutischen Erfolg der Einreibung auf Grund des Verschwindens der Wassermann'schen Reaction diagnosticiren dürfen, wenn lange Zeit (etwa $^1/_2$ Jahr) nach der letzten Quecksilberbehandlung der Ausfall der Reaction negativ ist.

Zusammenfassung:

1. Die Sublimathämolyse addirt sich in ihrer Wirkung zur complexen Hämolyse durch Immunserum.

2. Der Zusatz geringer Sublimatmengen (0,025 mg 1 ccm) ist im Stande, die complementablenkende Wirkung des Luetikerserums in Gegenwart von Organextract zu paralysiren.

3. Auch im Thierversuche (an geeigneten Kaninchen) führen Sublimatinjection und Quecksilbereinreibung zu einem vorübergehenden

1) Quecksilberwirkung.

2) Diesbezügliche Untersuchungen am Menschen behalten wir uns vor.

Schwinden der Wassermann'schen Reaction, das mit dem Maximum der Quecksilberausscheidung ungefähr zusammenfällt.

Aus diesen Gründen wäre bei der Beurtheilung der Wassermann-schen Reaction in künftigen Fällen die während und nach Quecksilbercuren im Blute kreisenden Quecksilbermengen in Betracht zu ziehen, da sonst das erwähnte Schwinden des Phänomens einen therapeutischen Erfolg vortäuschen könnte.

Literatur.

1) Detre und Sellei, Ueber die hämolytische Wirkung des Sublimats. Wien. klin. Wochenschr. 1904. No. 45/46.
2) Sh. Dohi, Ueber die hämolytische Wirkung des Sublimats. Diese Zeitschrift. 1909. Bd. 5.
3) O. Porges und E. Neubauer, Physikalisch-chemische Untersuchungen über das Lecithin und Cholesterin. Biochem. Zeitschr. 1907. Bd. 7.
4) R. Goldschmidt und E. Pribram, Studien über die hämolysirende Eigenschaft der Blutsera. I. Wirkung der Narcotica und Alkaloide auf das Complement. Diese Zeitschrift. 1909. Bd. 6.
5) Elias, Neubauer, Porges und Salomon, Ueber die Methodik und Verwendbarkeit der Ausflockungsreaction für die Serodiagnose der Syphilis. Wien. klin. Wochenschr. 1908. No. 23.
6) Diesselhorst, Ueber Quecksilberausscheidung bei Syphilitikern. Berl. klin. Wochenschr. 1907. No. 39 und Diese Zeitschrift. 1908. Bd. 5.



XXXVIII.

Aus der inneren Abtheilung des Gemeindekrankenhauses in Pankow
(Director Dr. Bönniger).

Weitere Untersuchungen über die Substituirung des Chlors durch Brom im thierischen Körper, zugleich ein Beitrag zur Frage der Permeabilität der Blutkörperchen.

Von

M. Bönniger.

In meiner Arbeit: „Die Substituirung des Chlors durch Brom im thierischen Körper“[1]) hatte ich den Nachweis geführt, dass das Brom im thierischen Körper das Chlor derartig zu verdrängen im Stande ist, dass der Molengehalt der Halogene im Serum völlig der gleiche bleibt, dass also auch der Gefrierpunkt derselben trotz hohen Bromgehalts (z. B. 0,47 pCt. BrNa) sich nicht ändert. Es ergab sich weiterhin, dass die Vertheilung des Br. auf Körperchen und Serum insofern eine gleichmässige war, als in beiden das Chlor in annähernd gleichem Maasse verdrängt, dass also in den Körperchen und dem Plasma das Verhältniss $\frac{Cl}{Br}$ das gleiche war. Dieses Verhalten legte die Frage nahe, wann dieser Austausch von Chlor gegen Brom in den Körperchen erfolgte, ob derselbe nicht vielleicht schon im Reagensglas nachzuweisen war.

Wenn wir die Literatur[2]) in dieser Beziehung durchgehen, so finden wir im Allgemeinen die Ansicht vertreten, dass die Blutkörperchen für die Alkalisalze der Halogenwasserstoffsäuren impermeabel sind (Gryns, Hedin, Oberton, Koeppe, Hamburger). Hedin hat speciell seine Untersuchungen auf das KBr ausgedehnt. Er fand, dass, wenn ein Salz der fixen Alkalien dem Blute zugeführt wird, wahrscheinlich ein wenig davon in die Blutkörperchen eindringt. Diese so vorsichtige Angabe, sowie die Gleichstellung der Bromide mit anderen Salzen beweist, dass Hedin eine Permeabilität, wie sie ein Austausch der Halogene in dem oben beschriebenen Sinne zur Voraussetzung hätte, nicht fand. Anderseits haben eine Reihe von Autoren (Gürber, Koeppe, Hamburger),

1) Diese Zeitschrift. 1907. Bd. 4. S. 414.

2) Eine gute Zusammenstellung findet sich in Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre. 1902.



zu beweisen gesucht, dass Chlorionen die Blutkörperchenwand zu durchdringen vermögen. Dasselbe wurde auch von einigen anderen Anionen der Brom- und Jodwasserstoffsäure, Milch- und Citronensäure behauptet, wobei sich eigenthümliche Beziehungen zur CO_2 ergaben.

Ich gehe auf eine Kritik dieser Versuche hier nicht weiter ein, da es sich bei all diesen Versuchen um so geringe Mengen handelt, dass der chemische Nachweis, soweit dieser versucht, sehr schwierig war. Wie das Verhalten des Broms im strömenden Blut beweist, muss ein beträchtliches Austreten von Chlor- und Einwandern von Brommolen in die Blutkörperchen stattfinden.

Es galt also zu untersuchen, ob im Reagensglas das gleiche Verhalten festzustellen war.

Ich benutzte zu meinen Versuchen menschliches Aderlassblut. Es wurde das Volumen der rothen Blutkörperchen mit meinem Volummeter[1]), der Gefrierpunkt des Serums mit Beckmann's Apparat bestimmt. Es wurde weiter der Chlorgehalt des Gesammtblutes und Serums (nach Veraschung) nach Volhard titrirt. Bestimmte Mengen Blut und isotonische BrNa-Lösung wurden nun gemischt; an dem Gemisch wiederum Volumen, Halogen- und Bromgehalt des ganzen und des verdünnten Serums festgestellt. Ein Theil des Gemisches blieb 24 Stunden stehen, dann wurde der Bromgehalt des verdünnten Serums wieder bestimmt.

Die Brombestimmung wurde nach der Veraschung nach der Methode von Berglund durch Spaltung des Bromnatriums mittelst Natriumpyrosulfat und Kalipermanganat vorgenommen, indem das Brom durch einen Luftstrom ausgetrieben und in Jodkaliumlösung aufgefangen wurde. Es empfiehlt sich, kleine Mengen zur Untersuchung zu nehmen und mit $^1/_{100}$ Norm. Natriumthiosulfat, die jedes Mal aus $^1/_{10}$ Normal frisch bereitet wird, das frei gewordene Jod zu titriren. Man kann dann einen sehr kräftigen Luftstrom anwenden, der in ca. $^1/_2$ Stunde alles Brom hinübertreibt.

Für die Brombestimmungen wurden 2 ccm verwendet, für die Gesammthalogene und Chlor 5 ccm. Der Einfachheit halber beziehe ich alle Zahlen auf die erstere Menge 2 ccm und $^1/_{100}$ Normal, damit alle Bestimmungen ohne Weiteres vergleichbar sind. Es wurden die Mittelwerthe von Doppelbestimmungen genommen. Uebrigens controliren die Werthe zum grossen Theil sich gegenseitig.

1. Versuch. Normales Blut.

$\Delta = 0{,}59.$

Bk.-Vol. = 53,5 pCt.[2]).

Cl-Gehalt des Gesammtblutes	12,0
Cl-Gehalt des Serums	19,4
daraus berechnet Cl-Gehalt der Blutkörperchen	5,6

1) Berl. klin. Wochenschr. 1909. Zu beziehen bei Altmann, Berlin NW., Luisenstr.

2) Das Volumen wurde hier gleichzeitig nach der Methode von Bleibtreu bestimmt. N-Gehalt des Serums 2 ccm titr. 19,5 nach der Verdünnung 50 Blut : 25 Bromlösung, N-Gehalt 9,2. Bk.-Vol. = 55,4 pCt., also etwas grösser.

50 ccm Blut werden mit 25 ccm isotonischer BrNa-Lösung (Titer 30,0) gemischt und sofort centrifugirt.

Bk.-Vol. = 35,5 (berechnet $53{,}5 \cdot {}^2/_3 = 35{,}6$).

	d. Mischung	d. verdünnten Serums	d. Bk. berechnet
Halogengehalt	18,4	22,6	9,1
Bromgehalt	9,4 (berechnet)	12,0	4,7
Verhältniss $\frac{\text{Halogengehalt}}{\text{Bromgehalt}}$	1,9	1,9	1,9

2. Versuch. Blut von Nephritiker.

$\Delta = 0{,}585.$

Bk.-Vol. = 41,5.

100 ccm Blut werden mit 40 ccm isotonischer BrNa-Lösung (Titer 30,0) gemischt und sofort centrifugirt.

Bk.-Vol. = 27,5 (nach Berechnung 29,6)

	d. Mischung	d. verdünnten Serums	d. Bk. berechnet
Halogengehalt	22	26	11,6
Bromgehalt	8,4	9,8	4,7
Verhältniss $\frac{\text{Halogengehalt}}{\text{Bromgehalt}}$	2,6	2,6	2,6

Bromgehalt des verdünnten Serums nach 24stünd. Stehenlassen der Mischung 9,8.

3. Versuch. Blut von Nephritiker.

$\Delta = 0{,}60.$

Bk.-Vol. = 42,7.

Cl-Gehalt des Gesammtblutes 16,0
Cl-Gehalt des Serums 21,2
daraus berechnet Cl-Gehalt der Blutkörperchen 9,0

Das Serum wird abgehebert, der Blutkörperchenbrei mit isotonischer BrNa-Lösung solange gewaschen, bis das Waschwasser keine Eiweissreaction mehr giebt. Es wird dann eine Mischung zur Analyse verwendet mit dem Bk.-Vol. 53,5[1]).

	des Gemisches	der BrNa-Lösung	der Bk. berechnet
Halogengehalt . .	2,0	33	8,7
Bromgehalt . . .	19,9	33	8,5

4. Versuch.

Ein Theil der im vorigen Versuch bromirten Blutkörperchen, welche also nur noch eine Spur von Chlor enthalten, werden solange mit isotonischer ClNa-Lösung gewaschen, bis das Waschwasser keine Bromreaction mehr giebt. Die Analyse der Blutkörperchen ergiebt, dass auch hier das Brom verschwunden ist.

5. Versuch.

Ein anderer Theil der bromirten Blutkörperchen wird solange mit isotonischer Zuckerlösung gewaschen, bis das Waschwasser kaum noch eine Reaction giebt mit

1) Da man durch Centrifugiren in grösserem Glas niemals einen auch nur annähernd reinen Blutkörperchenbrei erhalten kann, so empfiehlt es sich einen Rest der Waschflüssigkeit mit den abcentrifugirten Blutkörperchen gründlich zu mischen, die Analyse dann an diesem Gemisch vorzunehmen und auf Grund des für die Mischung gefundenen Volumens die Werthe zu berechnen.



$AgNO_3$. Es wird endlich zur Analyse eine Mischung verwandt mit dem Blutkörperchenvolumen von 66 pCt.

	des Gemisches	der Bk. berechnet.
Halogengehalt	6,0	9,1
Bromgehalt	5,8	8,8

Aus diesen Versuchen ist zu folgern:

1. Die Blutkörperchenwand ist für Cl- und Br-Ionen leicht permeabel in beiden Richtungen. Die Wanderung scheint ausserordentlich schnell vor sich zu gehen, da nach einigen Minuten (bei möglichst schnellem Arbeiten) der Austausch bereits vollendet ist.

2. Br ist im Stande das Cl soweit aus den Blutkörperchen zu verdrängen, als es dem Verhältniss beider im Serum entspricht.

3. Ersetzt man das Serum durch eine isotonische BrNa-Lösung, so wird auch in den Blutkörperchen das Cl bis auf Spuren ausgetrieben. Dieser kleine zurückbleibende Rest ist vielleicht als das organisch gebundene Cl anzusehen (?). Umgekehrt darf man wohl dieses Verhalten als Beweis ansprechen, dass auch in den Blutkörperchen das Cl zum weitaus grössten Theile in nicht fester Form vorhanden ist.

4. Der Gesammthalogengehalt der Blutkörperchen ist constant und ändert sich bei der Bromirung kaum, er beträgt in ClNa-Werthen ungefähr 0,27 pCt. Diese Constanz ist besonders zu betonen, weil hier in der Literatur ganz abweichende Werthe vorkommen: z. B. bei v. Limbeck[1]) 0,8 pCt.! Einen so hohen Werth habe ich nicht einmal für das Serum jemals gefunden.

5. Aus den bromirten Blutkörperchen lässt sich das Br wieder durch NaCl völlig auswaschen, was durch irgend eine andere Lösung natürlich nicht möglich ist.

Bezüglich der beiden ersten Punkte sehe ich eine Bestätigung meiner Auffassung von dem Verhalten des Br im thierischen Körper (l. c.). Das Cl scheint hier (in den Blutkörperchen), wie auch im Körper vor Allem die Aufgabe zu haben, den dem Körper adäquaten Concentrationsgrad zu erhalten. In den Blutkörperchen kann diese Aufgabe von dem Br völlig übernommen werden, wenigstens verhalten sich die bromirten Blutkörperchen ganz wie normale. Im lebenden Thier ist das nur bis zu einem gewissen Grade möglich, weil eine höhere Bromirung des Körpers zu Vergiftungserscheinungen führt.

Durch die mitgetheilten Versuche wird die Sonderstellung, welche das Br unter den körperfremden Substanzen einnimmt, grell beleuchtet. Die Blutkörperchen und wohl auch andere Körperzellen verhalten sich dem Br gegenüber genau so wie Cl und nur dem Umstande, dass unsere Nahrungsmittel kein oder nur Spuren von Br enthalten, ist es zuzuschreiben, dass das Br physiologisch in unserem Körper keine Rolle spielt.

Chemisch-physikalisch erscheint das Ergebniss von grossem Interesse. Es bestätigt glänzend die Theorie Koeppe's[2]) von der Wanderung der Ionen durch die Zellwand. Da Br und Cl für dieselbe leicht durch-

1) Archiv f. exp. Pathol. 1894.

2) Physiol. Chem. in der Medicin. 1900.

gängig sind, so findet ein völliger Ausgleich innerhalb und ausserhalb statt Durch den Kationengehalt der Blutkörperchen ist die Molenzahl und damit die Grösse der Blutkörperchen in einem gegebenen Medium bestimmt. (Von der Mehrwerthigkeit einiger in Betracht kommender Anionen sehe ich ab.) Cl und Br verhalten sich so, wie man es rein physikalisch, gemäss der Ionentheorie erwarten sollte. Eine Halogenvermehrung kann in den Blutkörperchen nicht stattfinden, weil das Kation fehlt, welches sie auf ihrer Wanderung begleitet. Ist dies vorhanden (z. B. NH_4), so kommt eine völlig gleichmässige Vertheilung in Blutkörperchen und Serum zu Stande. Wie gesagt, ist das Verhalten der beiden Halogene gemäss der Ionentheorie durchaus verständlich. Schwieriger scheint mir die Erklärung der Frage, warum andere Anionen, für welche die Blutkörperchenwand permeabel ist, sich nicht ebenso verhalten, z. B. das J. Jedoch bedürfen diese Verhältnisse noch eingehender Untersuchungen, über welche ich in einer weiteren Mittheilung berichten werde.

XXXIX.

Berichtigungen zur Arbeit von Plesch: „Hämodynamische Studien".

(Diese Zeitschrift. Bd. 6. H. 2.)

Von

Dr. **Oskar David,**

Assistenzarzt der med. Universitätsklinik, Halle.

Auf Seite 435 obiger Arbeit hat Plesch bei Kritik des Jolles'schen Ferrometers auch die Ergebnisse meiner Untersuchungen „Ueber den Farbstoff- und Eisengehalt des Blutes"[1]) angezweifelt. Auf die Fehlschlüsse, die Plesch bei Prüfung des Verfahrens untergelaufen sind, will ich nicht im Einzelnen eingehen; der Autor der Methode wird darauf selbst antworten. Nur die Sicherheit, mit der Plesch auch über meine Arbeit den Stab bricht durch die Behauptung, „dass alle Arbeiten, welche mit dieser (sc. Jolles'schen Methode) ausgeführt wurden, einer Revision zu unterwerfen sind", zwingt mich, einige Irrthümer richtig zu stellen.

Meine Werthe sind durch Vergleich der Fe-Rhodanlösungen mit einem empirisch geeichten Glaskeil gewonnen. Wenn Plesch die Richtigkeit meiner Zahlen bezweifeln will, so muss er die Fehlerhaftigkeit der Eichungszahlen des von mir benutzten Glaskeils feststellen. Diese Forderung hat er aber nicht erfüllt.

Auch meine Ueberprüfung des Apparates erscheint Plesch nicht beweisend, da bei so geringen Mengen Fe, wie sie in 0,05 ccm Blut enthalten seien, auch eine Controlanalyse zu falschen Resultaten führen könne. Dazu muss ich bemerken, dass ich natürlich meine Controlanalysen nicht so unverständig eingerichtet habe, dass ich aus dem Ausfall der 6. Decimalen Schlüsse ziehen musste. Ich entnahm vielmehr einer Fe-Lösung einen grösseren Theil zur titrimetrischen Untersuchung und eine entsprechend kleine Menge zur ferrometrischen Bestimmung. Eine solche Prüfung dürfte bindende Schlüsse zulassen.

1) Deutsches Archiv für klinische Medicin. Bd. 94. S. 426 und Dissertation Bonn 1908.



Als Gegner der Ferrometerbestimmung führt Plesch auch Türk an, der „durch ganz andere Prüfungsarten zu demselben Ergebniss gelangt sei“. Diese „Prüfungsart“[1]) besteht in der theoretischen Erwägung, dass im Blut auch an Hämoglobin nicht gebundenes Fe enthalten sei und dass das Hämoglobin einen schwankenden Fe-Gehalt habe. Durch die Anerkennung dieses Einwandes widerspricht sich aber Plesch selbst; denn dieses Bedenken richtet sich gegen jede Fe-Bestimmung im Blut. Er selbst aber empfiehlt die Neumann'sche Fe-Bestimmung zur Eichung der Hämoglobinometer.

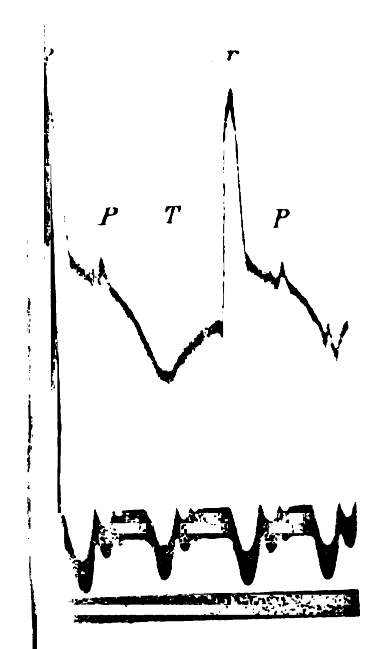
1) Türk, Klinische Hämatologie. 1904. S. 121.

Druckfehlerberichtigung.

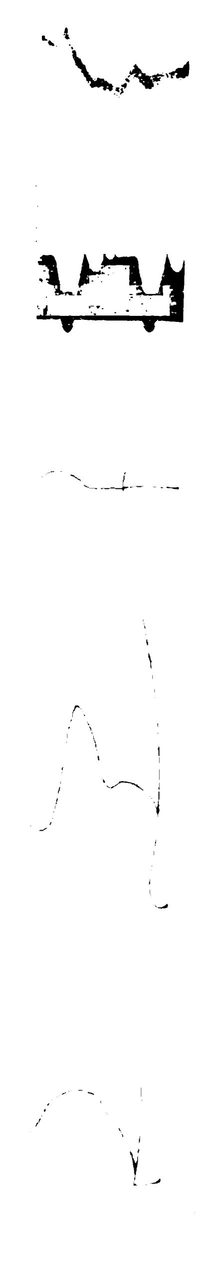
In der Arbeit von Oguro: „Ueber Eiweissproben im Harne“, diese Zeitschrift, Bd. 7, H. 1 ist statt „Natriumbisulfat“ überall „Natriumbisulfit“ zu lesen.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.




r
P
T
P

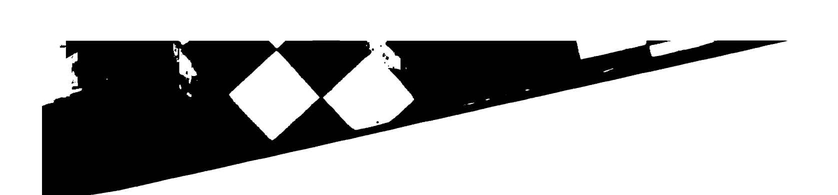





Taf. VI.
t
r
R
T
t
P
P
C
R
T
T
P
A
Fig.







Taf. VIII.

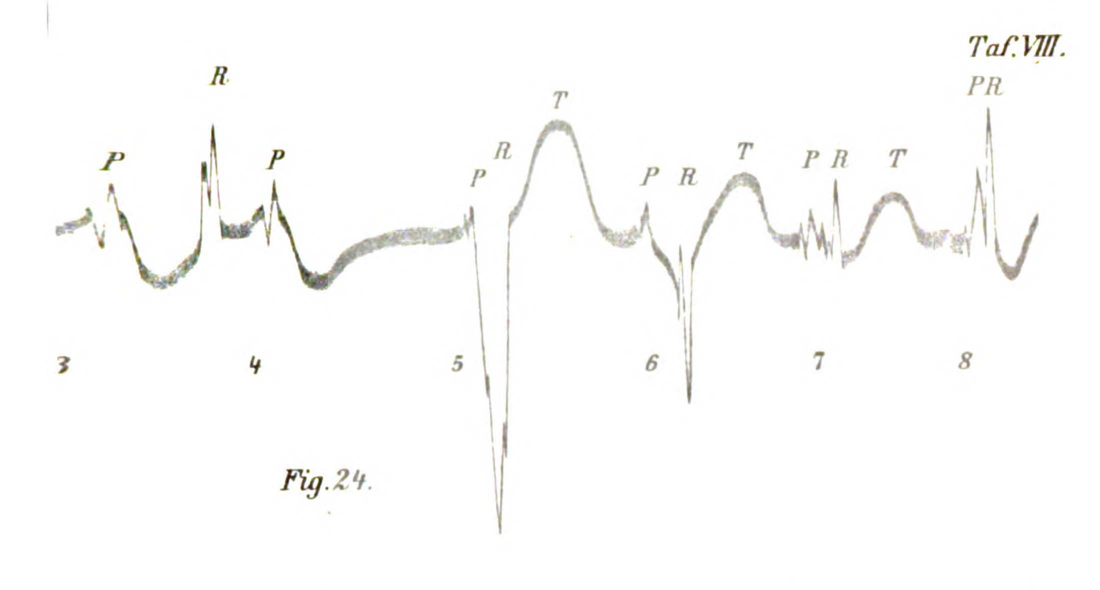


Fig. 24.

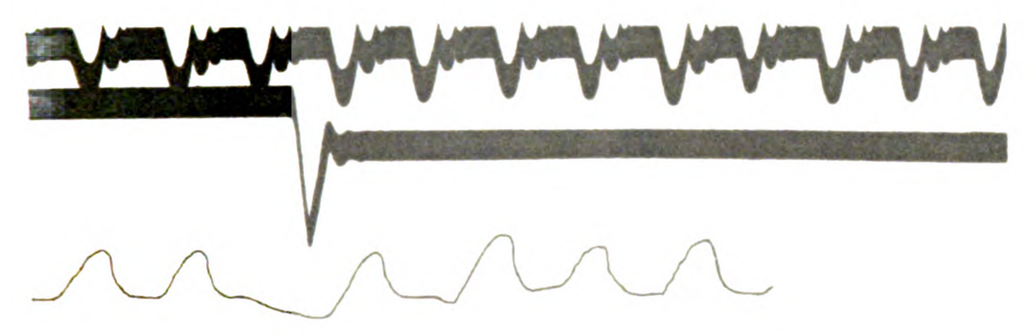
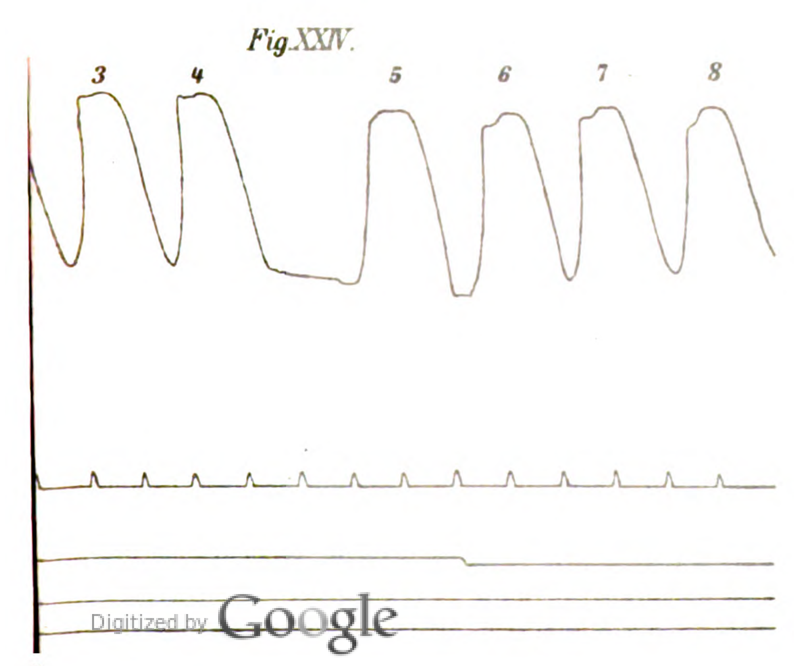
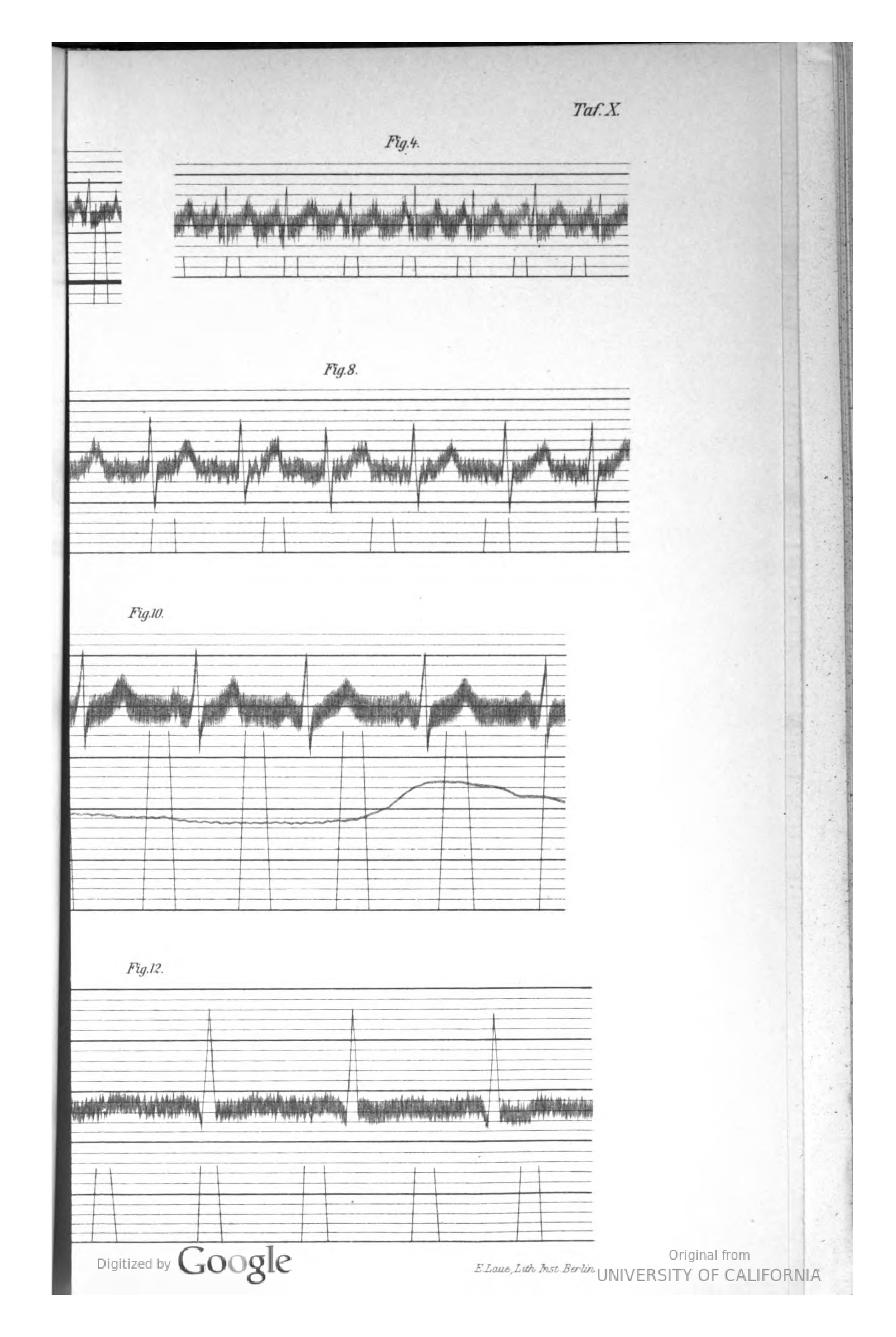


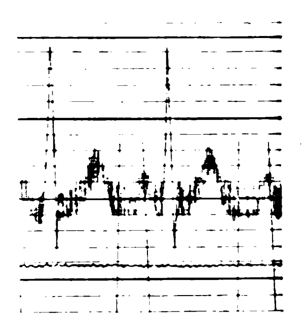


Fig. XXIV.



E Laue, Lith. Inst. Berlin.


Taf. X.
Fig. 4.
Fig. 8.
Fig. 10.
Fig. 12.
E. Laue, Lith. Inst. Berlin.



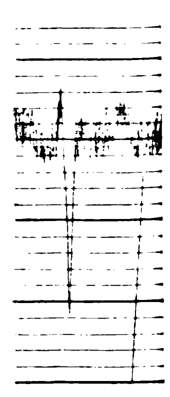
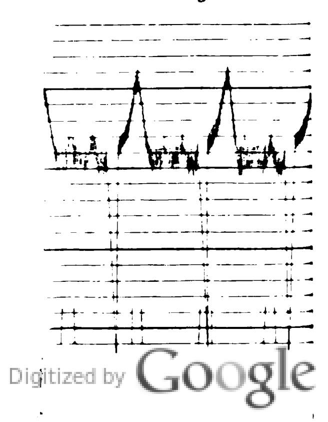
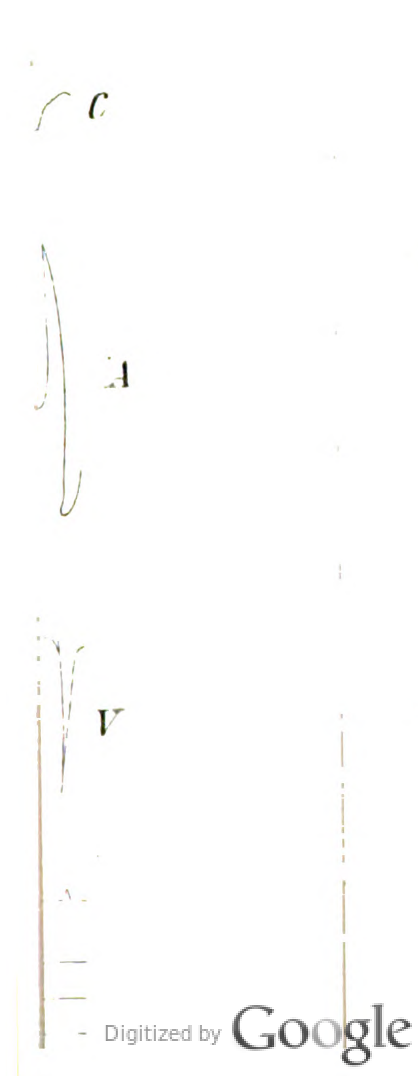


Fig. 24.




P
T
P


C
V

XL.

Aus dem Institut für Allg. Pathologie der Universität Moskau.

Zur Pathologie des Reizleitungssystems des Herzens.

Von

Dr. **G. P. Sacharoff** und Dr. **F. Venulet.**

Seitdem infolge der eingehenden Untersuchungen Tawara's[1]) die Frage über die physiologische Bedeutung des zuerst von His beschriebenen Muskelbündels und der sogenannten Purkinje'schen Fasern im Herzen entschieden aufgeworfen wurde, lenkten verschiedene Forscher ihre Aufmerksamkeit nicht allein auf die feinsten Absonderheiten im Bau dieses Reizleitungssystems, sondern auch auf pathologische, verschiedenen Herzerkrankungen sich anschliessende Veränderungen desselben. Die Angaben letzterer Art erscheinen werthvoll nicht allein in Fällen zweifelloser Dissociation des Herzens, in denen durch Zusammenstellung anatomischer Veränderungen und des klinischen Krankheitsbildes die Möglichkeit einer directen Lösung der oben erwähnten Frage gegeben scheint, sondern auch in einer ganzen Reihe anderer Krankheiten, bei welchen das Herz zwar nicht selten in Mitleidenschaft gezogen wird, jedoch irgendwie wahrnehmbare Dissociationserscheinungen ausbleiben.

Selbstverständlich können die Fasern des Reizleitungssystems, ungeachtet ihrer structurellen Eigenthümlichkeiten, welche einen Vergleich mit embryonalen Muskeln zulassen, nicht zu gleicher Zeit als gewöhnliche, nur in ihrer Entwickelung zurückgebliebene Herzmuskelfasern angesehen werden, sondern sie stellen Gebilde sui generis dar (Tawara), weshalb noch nicht a priori gesagt werden kann, dass dieses eigenartige Muskelsystem auf verschiedene, das Myokard schädigende Reizungen buchstäblich mit denselben Veränderungen oder wenigstens in demselben Grade reagirt wie das letztere. In der That, während man nach den Angaben von Saigo[2]) urtheilend solche im Myokard vorkommende regressive Veränderungen, wie Vacuolisation, Fettablagerung, fettige Degeneration, körniger Zerfall, Nekrose und Schwielenbildung in höherem oder geringerem Maasse auch in den Fasern des Ueberleitungssystems antreffen kann, erscheint letzteres in weit geringerem Grade fähig zu

1) Das Reizleitungssystem des Säugethierherzens. Jena 1906.

2) Ziegler's Beiträge. 1908. Bd. 24. H. 2. S. 296.



brauner Atrophie und Hypertrophie — eine Thatsache, die nach Saigo's Meinung das Recht ertheilt, für beide Muskelgruppen das Vorhandensein besonderer Ernährungscentra anzunehmen.

Saigo's Arbeit stellt jedoch nur die Thatsache fest, dass das Reizleitungssystem dem grössten Theil der im Myokard vorkommenden pathologischen Veränderungen zugänglich ist, was aber den Umstand betrifft, wie sich diese und jene miteinander combiniren, d. h. ob eine diffuse Erkrankung des Myokards analoge oder überhaupt welche Veränderungen im Ueberleitungssystem hervorrufen muss, oder ob letzteres nicht nur in physiologischer, sondern auch in pathologischer Hinsicht ein bis zu einem gewissen Grade selbstständiges Ganzes darstellt — darüber fehlt bei Saigo ein strikter Hinweis. Aber jene Schlussfolgerung, die sich beim Lesen der Arbeit von Saigo von selbst aufdrängt, deckt sich auf den ersten Blick hin nicht ganz mit unseren eigenen Beobachtungen, weshalb wir es für nöthig erachten, unseren Standpunkt in der eben bezeichneten Frage klarzulegen.

Indem wir uns mit der Lösung verschiedener Fragen aus dem Gebiete der Pathologie der experimentellen infectiösen Herzbeutelentzündung beschäftigten und zu diesem Zweck verschiedene Herztheile von Thieren, die in Folge der Einführung virulenter Bacterienculturen (Staphylococcus pyog., Streptococcus und Pneumococcus) in das Innere des Herzbeutels zu Grunde gegangen waren, untersuchten, hatten wir die Möglichkeit, uns von dem Ausbleiben eines Parallelismus zwischen den pathologischen Veränderungen im Myokard und jenen im Reizleitungssystem zu überzeugen. So beobachteten wir öfters eine starke diffuse Verfettung des Myokards einschliesslich der dem Ueberleitungssystem anliegenden Schichten, während letzteres sein normales Aussehen bewahrte. Der Unterschied war in einigen Fällen so auffallend, dass man annehmen könnte, die Fasern des Atrioventricularsystems wären nicht fähig, fettig zu degeneriren, wenn nicht die Arbeiten von Saigo und Mönckeberg uns des Gegentheils belehren würden. In anderen Fällen wurden neben diffuser Verfettung des Myokards noch Erweichungsherde in ihm festgestellt, die den Beweis für die intensive Einwirkung toxischer Bestandtheile auf das Muskelgewebe des Herzens lieferten, — jedoch auch hier waren die Fasern des Ueberleitungssystems in der Regel unversehrt geblieben, und nur stellenweise konnte man eine gewisse Zerfaserung und leichte Verschwommenheit der Querstreifung beobachten. Folgende zwei kurze Protokolle mögen als Beispiel dienen.

I. Einem 13,5 kg schweren Hunde wurden 0,5 g einer eintägigen Bouilloncultur des Staphylococcus in den Herzbeutel eingeführt. Tod am 3. Tage. Section $1/_2$ Stunde post mortem. Makroskopischer Befund: Der Herzbeutel ist stark geröthet und verdickt; in seinem Innern 150 ccm eines hämorrhagisch-eitrigen Exsudats. Das Herz gleichfalls hyperämisch, etwas dilatirt und mit Fibrinflocken bedeckt (Zottenherz); der Herzmuskel auf der Schnittfläche trüb. Im Blut Staphylokokken. Mikroskopischer Befund: Das Epikard ist mit Fibrinfäden und polynucleären Leukocyten durchsetzt; seine Gefässe sind stark erweitert. Starke Hyperämie und Infiltration des Myokards. Mehrere Abscesse im Myokard; in einigen davon kann man noch Reste fettig degenerirter Muskelfasern antreffen, in anderen hat eine vollständige Auflösung



des Myokards stattgefunden. Darunter Staphylokokkenhaufen. Sowohl die Wände beider Ventrikel als auch die Papillarmuskeln sind in ihrer ganzen Dicke von Fetttropfen durchsetzt. Hier und da ist Zenker'sche Degeneration und Fragmentation des Myokards zu sehen. Das Reizleitungssystem weist stellenweise eine leichte Verschwommenheit der Querstreifung auf. Im Uebrigen ohne Veränderungen.

II. Einem 12 kg schweren Hunde wurden 0,3 g einer eintägigen Staphylokokken-Bouilloncultur in den Herzbeutel eingeführt. Tod am 8. Tage. Section eine Stunde post mortem. Makroskopischer Befund: Das Perikard ist stark gedehnt und enthält ca. 300 ccm einer hämorrhagischen Flüssigkeit. Das ganze Herz hat ein lehmartiges Aussehen und ist mit einer zarten Fibrinschicht bedeckt. Auf der Schnittfläche erscheint die Musculatur beider Ventrikel gelblich verfärbt. Im Blut konnten Staphylokokken nachgewiesen werden. Mikroskopischer Befund: Die Muskelfasern des linken und rechten Ventrikels sind durchweg von der Herzoberfläche bis zum Endokard von Fetttröpfchen durchsetzt. An vielen Stellen Schwund der Querstreifung. Die Papillarmuskeln sind gleichfalls durchweg verfettet bis an die Purkinje'schen Fasern hin. Im Reizleitungssystem fehlen deutlich wahrnehmbare Veränderungen.

Etwas schwieriger gestaltete sich bei der Bewerthung des Grades und des Charakters der die verschiedenen Herzabschnitte betreffenden Veränderungen die Vacuolisationsfrage.

Bekanntlich zählt das Vorhandensein von mehr oder weniger grösseren Vacuolen zu den gewöhnlichen Befunden bei der mikroskopischen Untersuchung der das Ueberleitungssystem zusammensetzenden Fasern. Auch wir hatten öfters Gelegenheit ähnliche Gebilde bei der mikroskopischen Untersuchung von Herzpräparaten der an experimenteller infectiöser Pericarditis zu Grunde gegangenen Thiere in Augenschein zu nehmen. Es fragt sich nun, ob man diese Erscheinung für normal oder pathologisch halten soll? Saigo[1]), der eine solche Vacuolisation bei verschiedenen Herzerkrankungen beobachtete, erklärt diese Erscheinung für unbedingt pathologisch und spricht von einer Neigung der Ueberleitungsfasern zur vacuolären Degeneration, einer Neigung, die seiner Meinung nach vom Reichthum an Sarcoplasma abhängt. Die Richtigkeit eines solchen Standpunktes wurde jedoch von einigen Autoren [Fahr, Mönckeberg[2])] angezweifelt und zwar aus dem Grunde, dass auch in der Norm in dem System der Purkinje'schen Fasern Vacuolen vorkommen. Unsere eigenen Beobachtungen zwingen uns, uns der Ansicht Saigo's anzuschliessen, so weit es sich um Anerkennung der Existenz der genannten Degeneration in der Pathologie des Reizleitungssystems und die Richtigkeit des Maassstabes, den dieser Autor dem Unterschiede zwischen pathologischer und normaler Vacuolisation zu Grunde gelegt hat, handelt, und zwar: das Vorhandensein einer vacuolären Degeneration gilt als erwiesen, sobald ausser einer Vacuolisation der Muskelfasern noch andere Anzeichen eines anormalen Zustandes des Gewebes zu Tage treten. Hierher gehören: Vacuolisation der Kerne in der Nachbarschaft der vacuolisirten Bezirke, körniger Zerfall usw.; die entscheidende Bedeutung hat dabei unserer Meinung nach

1) l. c. S. 309.

2) Verhandl. der deutsch. pathol. Gesellsch. 12. Tagung. S. 170.

nicht sowohl der Umfang der Vacuolen, als das Vorhandensein der eben genannten Kennzeichen.

Von diesen Voraussetzungen ausgehend konnten wir beim Vergleich von Präparaten des Herzens der an infectiöser Pericarditis zu Grunde gegangenen Hunde mit Präparaten von gesunden Thieren nur in 3 Fällen von 25 mit Sicherheit das Vorhandensein einer vacuolären Degeneration der das Ueberleitungssystem zusammensetzenden Fasern feststellen; dabei zeigten eine deutliche Vacuolisation nur die Endverzweigungen des His-schen Bündels und nicht seine Hauptäste dicht unterhalb der Cartilago atrioventricularis. Für diesen letzten Umstand könnte vielleicht eine Erklärung in der geringeren Widerstandsfähigkeit der am meisten von den Ernährungscentra entfernten Fasern gefunden werden, wenn nicht einer solchen Erklärung das Ausbleiben des genannten Unterschiedes in den Fällen von Saigo gegenüberstände, obgleich man andererseits nicht ausser Acht lassen darf, dass Saigo es mit schweren chronischen Leiden (Carcinom, Leukämie, Rheumatismus) zu thun hatte, welche schon auf Grund ihrer Langwierigkeit einen ungünstigen Einfluss auf die Ernährung auch der relativ widerstandsfähigeren Fasern ausüben konnten.

Auf Reizungen also, welche im Stande sind, eine schwere und diffuse Myokarderkrankung hervorzurufen, kann das Ueberleitungssystem unseren Versuchen zufolge in vielen Fällen selbst nicht mit jenen pathologischen Veränderungen (vacuoläre Degeneration) reagiren, zu denen es auf Grund seiner structurellen Eigenart eine besondere Neigung besitzt.

Diese Thatsachen geben uns die Berechtigung, einen besonderen Typus von Herzerkrankungen aufzustellen, der sich vom pathologisch-anatomischen Standpunkte aus durch eine isolirte Erkrankung des Myokards bei relativer Unversehrtheit des Ueberleitungssystems kennzeichnet.

Eine solche Schlussfolgerung steht in keinem Widerspruch damit, was uns über die Pathologie der genannten Muskelgruppe bekannt ist. Zwar gingen in den Fällen von Saigo, wie aus den von ihm veröffentlichten Protokollen ersichtlich ist, die Veränderungen im Myokard Hand in Hand mit den Läsionen im Reizleitungssystem, dafür finden wir bei Mönckeberg[1]) einen ganz deutlichen Hinweis darauf, dass nur bei Erkrankung des bindegewebigen Apparates des Herzens das Ueberleitungssystem in den Prozess hineingezogen wird, von dem das Myokard befallen ist, — bei parenchymatösem Charakter der Erkrankung hingegen ist eine gemeinsame Schädigung beider genannten Gruppen absolut nicht nothwendig: sie kann vorhanden sein, kann aber auch ausbleiben — ein Vorgang, der laut der gerechten Meinung des Verfassers auf die Existenz verschiedener Ernährungsbedingungen und sogar auf eine Getrenntheit des Blutversorgungssystems hier und dort hinweist. Was speciell den Unterschied in der Ausbreitung der Verfettung betrifft, so finden wir bei Mönckeberg[2]) eine Angabe, die unsere eigene bestätigt, da auch dieser

1) Untersuchungen über das Atrioventricularbündel im menschlichen Herzen. Jena 1908.

2) l. c.



Autor Gelegenheit hatte, solche Fälle zu beobachten, wo, ungeachtet einer starken Degeneration der dem Reizleitungssystem anliegenden Bezirke, letzteres ganz oder fast ganz unversehrt blieb.

Wenn wir nun die Beobachtungen Saigo's mit den Beobachtungen Mönckeberg's, wie auch die Resultate unserer Arbeit mit den Schlussfolgerungen dieser beiden Autoren zusammenstellen, so erscheint es uns als möglich unserer oben gemachten Bemerkung entgegen alle diese Angaben miteinander in Einklang zu bringen.

Thatsächlich hatte es Saigo vor allen Dingen mit schweren chronischen Leiden zu thun, die der Einwirkung des schädigenden Agens auf die verschiedenen Muskelgruppen sozusagen genügend Zeit liessen, und somit deren relative Selbständigkeit im pathologischen Sinne verwischt wurde. Zweitens lag in einigen von Saigo beobachteten Fällen nicht nur eine Erkrankung des Myokards vor, sondern auch des bindegewebigen Apparates des Herzens, aber unter solchen Bedingungen wird für gewöhnlich, wie wir es sahen, auch das Reizleitungssystem in den Prozess hineingezogen. Schliesslich ist für die durch keinen interstitiellen Vorgang complicirten Fälle von Myokarderkrankung nur eine nicht unbedingte Theilnahme des Ueberleitungssystems an der Erkrankung, aber ja nicht sein absoluter Ausschluss kennzeichnend.

Auf diese Weise können unsere Beobachtungen, ohne in unversöhnbarem Gegensatz zu den Angaben Saigo's zu stehen, als experimentelle Bestätigung der von Mönckeberg auf Grund seiner pathologisch-anatomischen Untersuchungen von klinischem Material gewonnenen Schlussfolgerungen dienen.

Wenn aber einerseits die Möglichkeit einer isolirten Erkrankung des Myokards bei relativem Intaktsein des Ueberleitungssystems bewiesen ist, so ist andererseits auch das Gegentheil denkbar — eine Schädigung des Ueberleitungssystems bei normalem Myokard, da doch die entscheidende Rolle nicht der Unterschied in der Widerstandsfähigkeit beider Muskelgruppen gegen schädigende Substanzen, sondern die Getrenntheit ihrer Ernährungscentra spielt. Solch eine isolirte Erkrankung des Ueberleitungssystems könnte eine Erklärung abgeben für jene paradoxalen Fälle einer zuweilen sich plötzlich einstellenden Herzschwäche beim Fehlen irgendwie markanter Veränderungen im Myokard. Thatsächlich scheint das Sektionsmaterial nicht nur die Annahme von dem Vorhandensein solcher „Leitungserkrankungen" von muskulären Gruppen des menschlichen Herzens (Mönckeberg) zu berechtigen, sondern giebt anscheinend einen Stützpunkt für die Versuche, die anatomischen Veränderungen mit den klinischen Symptomen zu vereinigen: so verbleibt nach Mönckeberg auf die Genese der Insufficienz des hypertrophischen Herzens nicht ohne Einwirkung die fettige Degeneration des His'schen Bündels, zumal es an der Hypertrophie sich nicht betheiligt [Aschoff[1]), Mönckeberg].

Was speciell die Verminderung der Herzthätigkeit bei experimenteller infectiöser Pericarditis anbelangt, so bleibt uns beim Fehlen irgend

1) cit. nach Mönckeberg.



welcher deutlicher Veränderungen im Reizleitungssystem in der Mehrzahl der von uns beobachteten Fälle nichts weiter übrig, als die Lösung dieses Vorgangs zum Theil im mechanischen Druck des pericardialen Exsudates aufs Herz, hauptsächlich aber in der Schädigung des Myokards[1]) und der Herzganglien durch die Einwirkung schädigender Substanzen zu suchen. Inwieweit davon die Ganglien betroffen werden, darüber wird in Kurzem einer von uns einen besonderen Bericht erstatten.

1) Vergl. A. Vogt, Experimentelle Untersuchungen über anatomische und functionelle Veränderungen des Herzens bei Entzündung des Herzbeutels und Verschliessung der Kranzarterien. Moskau 1901.

XLI.

Aus dem pharmakologischen Institute der Universität Breslau.

Ueber die Wirkung der Colombo-Alkaloide.

Von

Joh. Biberfeld.

(Hierzu Fig. 1—8 auf Tafel XIII.)

Die arzneiliche Wirkung der Colombowurzel, die ja schon seit Jahrhunderten gegen Magen- und Darmaffectionen verwendet wird, ist von jeher auf ihren Gehalt an „Mucilaginosis" (Stärkemehl und schleimige Stoffe) und an Bitterstoffen bezogen worden. So schreibt Wilh. Gesenius[1]): „Sie vermindert die Reizbarkeit der ersten Wege, wickelt mittelst ihrer schleimigten Theile die Schärfe ein und steuert der Verderbniss der Galle." Und diese Auffassung ist, wie man aus den neuen Lehrbüchern der Arzneimittellehre sehen kann, bis jetzt die gleiche geblieben, trotzdem man seit langer Zeit (Boedeker 1849) in der Wurzel ein im Allgemeinen stark wirksames Alkaloid, das Berberin nachgewiesen zu haben glaubte. Thatsächlich enthält die Wurzel aber gar kein Berberin, wie H. M. Gordin[2]) und J. Gadamer[3]) 1902 zeigten. Der letztgenannte konnte feststellen, dass die Radix Colombo mindestens zwei, mit Berberin nicht identische, aber diesem ähnliche Alkaloide enthalte, er nannte diese beiden Alkaloide „Columbamin" und „Jateorrhizin". K. Feist[4]), einem Schüler Gadamer's, verdanken wir die Aufklärung über die chemische Konstitution dieser Alkaloide; er wies nach, dass die von Günzel, ebenfalls bei Gadamer, für das Jodid des Columbamins gefundene empirische Formel $C_{21}H_{22}NO_5J$ richtig ist, und stellte für das Jodid des Jateorrhizins die Formel $C_{20}H_{20}NO_5J$ auf. Beiden Alkaloiden liegt derselbe Kern: $C_{17}H_9NOH$ zu Grunde; das Columbamin enthält ausserdem eine Hydroxyl- und 4 Methoxylgruppen, das Jateorrhizin zwei Hydroxyl- und 3 Methoxylgruppen; Columbamin ist als Methyläther des Jateorrhizins anzusehen, da der Columbaminmethyläther

1) Wilh. Gesenius, Handbuch der praktischen Heilmittellehre. Stendal 1796. S. 205.

2) Archiv der Pharmacie. Bd. 240.

3) Ebenda.

4) K. Feist, Beiträge zur Kenntniss der Alkaloide und Bitterstoffe der Colombowurzel. Ebenda. Bd. 245. S. 586ff.



und der Jateorrhizindimethyläther vollkommen identisch sind. — K. Feist ist es ferner gelungen, noch ein drittes Alkaloid zu isoliren, das er „Palmatin“ nannte. Dieses ist den beiden anderen chemisch nahe verwandt; die empirische Formel seines Jodides $C_{21}H_{22}NO_5J$ ist aufzulösen in $C_{17}H_{10}NO_2(O.CH_3)_4J$; es enthält 4 Methoxylgruppen. Alle drei Alkaloide sind „Ammoniumbasen“. — Von Herrn Collegen Feist bekam ich die drei genannten Alkaloide (in Form ihrer Chloride) zur pharmakologischen Untersuchung; leider konnte er mir nur relativ kleine Mengen zur Verfügung stellen, so dass die Untersuchung, über deren Ergebnisse in Folgendem berichtet wird, nicht lückenlos durchgeführt werden konnte.

Jateorrhizin.

Das Jateorrhizinchlorid ist in Wasser nur mässig gut (etwa zu $1/4$ pCt.) löslich; doch bleibt die in der Wärme bereitete 1 proc. Lösung eine Zeit lang bestehen. Die Lösung ist intensiv gelb.

Das Alkaloid besitzt eine gewisse betäubende Allgemeinwirkung, wie besonders die an Fröschen angestellten Versuche darthun, z. B.:

Esculenta, 42 g, erhält 0,015 (in übersättigter 1 proc. Lösung) in den Kehllymphsack, nach etwa 10 Min. Stupor; später erträgt der Frosch Rückenlage, reagirt aber auf Reize. Streckt man ein Bein aus, so führt er zuckende, wenig coordinirte Bewegungen aus. $1^1/_2$ Stunde nach der Injection fast absolute Lähmung; faradische Reizung des Plexus ischiadicus giebt bei Ra = 500 (Chromsäure-Tauchelement) noch erkennbare Zuckung, bei Ra = 400 Tetanus. Auch nach 24 Stunden noch bei Ra = 300 gute Reaktion. Herz schlägt noch.

Der Ausfall der elektrischen Reizung beweist, dass für die „Lähmung“ nicht eine, dem Charakter als Ammoniumbase entsprechende curareartige Wirkung verantwortlich gemacht werden kann. Noch deutlicher lässt sich dies aus folgendem Versuche erkennen:

Mittelgrosse Esculenta erhält 5 mg in die rechte Arteria iliaca eingespritzt: kein Unterschied in der elektrischen Erregbarkeit zwischen rechts und links, weder bald noch nach einer Stunde.

Auch bei Temporarien ist die curareartige Wirkung nicht viel stärker ausgesprochen:

Temporaria, 55 g, erhält $2^1/_2$ mg in die rechte Arteria iliaca; sehr bald sieht man, dass das rechte Bein bei Bewegungen etwas zurückbleibt. Nach 5 Min. rechts erst bei Ra = 350 schwacher Tetanus; bei directer Muskelreizung beiderseits Ra = 190 positiv (am Gastrocnemius, durch die angefeuchtete Haut hindurch). Nach $1^1/_2$ Stunde beiderseits indirecte Erregbarkeit = 350 Ra; die Zuckungen sind beiderseits recht träge und auf einzelne Muskelgruppen beschränkt. Nach 2 Stunden directe Erregbarkeit rechts erst bei Ra = 110, links bei 180.

Die in diesem Versuche sich kundgebende Beeinträchtigung der directen Muskelerregbarkeit kam noch deutlicher in einem anderen Versuche zum Vorschein, in dem ich 2 ccm einer $1/4$ proc. Lösung einer Temporaria in die Oberschenkellymphsäcke gespritzt hatte; hier war einige Stunden nach Einbringung des Giftes auch mit stärksten Strömen die Musculatur der Oberschenkel nicht mehr direct erregbar. Sie war in



ihrem Aussehen stark verändert; unter dem Mikroskop erschienen die zerzupften Fibrillen viel dunkler, undurchsichtiger als in der Norm. Die gleichen Veränderungen entstanden übrigens auch, als ich Jateorrhizinlösung zu zerzupften normalen Muskelfasern unter dem Mikroskop hinzusetzte.

Eine Allgemeinwirkung liess sich auch bei Säugethieren feststellen:

Katze, 1800 g, erhält 0,015 subcutan; nach ca. $^3/_4$ Stunden Erbrechen; später starker Stupor. Am nächsten Tage wieder normal.

Kaninchen zeigen dagegen auch bei viel grösseren Dosen zunächst nichts Wesentliches; doch scheint das Alkaloid bei ihnen das Blut zu schädigen.

Kaninchen, 1200 g, erhält 0,1 subcutan; ausser einer kurzdauernden Unruhe ist nichts Auffallendes zu sehen. Nach 2 Tagen wird es todt gefunden; Section: In den Lungen zahlreiche kleine Blutungen; in den Nieren ist die Rinde verschmälert, die Grenzschicht verbreitert und stark geröthet.

Ausgesprochener als die Allgemeinwirkung ist auch bei Kaninchen eine Wirkung des Jateorrhizins auf Circulation und Athmung; diese lässt sich gut aus folgendem Versuche erkennen:

Kaninchen, 1900 g, Blutdruck in der Carotis gemessen und an einem Hürthle-schen Kymographion registrirt: der Athmungstypus wird mit Hilfe einer Marey'schen Trommel aufgezeichnet; 0,005 wird intravenös injicirt und erzeugt eine Blutdrucksenkung und Abflachung der Athmungscurve, die relativ schnell vorübergehen. Nach 10 Minuten 0,01 intravenös: 3 Minuten lange Athempause, Zuckungen des ganzen Tieres, die aber nicht strychninartig, sondern mehr clonisch sind; der Blutdruck sinkt zuerst, steigt dann anscheinend in Folge der Zuckungen; sehr erhebliche Schwankungen. 19 Minuten später 0,02 intravenös: sehr tiefe Senkung des Blutdruckes, aus der entsprechend den wieder stark bemerkbaren clonischen Zuckungen Anstiege erfolgen. Nach $3^1/_2$ Minuten Wiederbeginn der Athmung; auch nachher sieht man noch Trismus und anderweitige Zuckungen. Jetzt werden beide Vagi am Halse durchschnitten und nochmals 0,005 intravenös inficirt: sehr tiefe kurzdauernde Drucksenkung ohne die starken Schwankungen und 2 Minuten lange Athempause. (Fig. 1a, b, c, d).

Aus diesem Versuche folgt erstens, dass Jateorrhizin das Athmungscentrum in seiner Erregbarkeit schädigt. Die Blutdrucksenkung ist, wie die Erfolglosigkeit der Vagusdurchschneidung beweist, nicht auf eine etwaige Reizung des Vaguscentrums zu beziehen. Sie hängt vielmehr nach dem ganzen Verlauf der Curve wohl hauptsächlich von einer Schwächung des vasomotorischen Centrums ab. Aber auch das Herz selbst wird von dem Alkaloide getroffen; das zeigen die Versuche an Fröschen, von denen ich folgende anführe:

Temporaria, 51 g, Pulsfrequenz 56 in der Minute, erhält je 1 ccm einer $^1/_4$ proc. Lösung in die beiden Oberschenkellymphsäcke; nach 10 Minuten Pulsfrequenz 32, die Systole ist nicht mehr vollständig; nach 20 Minuten 25 Pulse; nach 2 Stunden 22 Pulse, nach $3^1/_2$ Stunden 18 und nach 8 Stunden nur noch 10 Pulse. Die Musculatur des Oberschenkels sieht verändert (geröthet und trüber als in der Norm) aus und reagirt nicht mehr auf directe, faradische Reizung (Ra 100). Der Gastrocnemius reagirt dagegen gut auf directen Reiz.

Temporaria, 53 g, 9^{50} Pulsfrequenz 54, erhält 9^{53} 3 mg Atropin. sulfuricum in den rechten Oberschenkellymphsack; 10^{03} Pulsfrequenz 56—58 pro Minute. 10^{04} 0,005 Jateorrhizin in den linken Oberschenkellymphsack. 10^{14} Pulsfrequenz 44—46, Systole nicht mehr vollständig, 10^{22} 34 Pulse. Jetzt ist am Herzen Folgendes zu bemerken: An eine Kammersystole schliesst sich sofort eine weite Erschlaffung der Kammer an, die dann etwa 1 Secunde lang leer und schlaff bleibt; dann folgt die Vorhofssystole und auf diese wieder sofort die Kammersystole. 10^{35} 32 Pulse, 10^{55} 25 Pulse, 11^{15} 23 Pulse, 12^{15} 17 Pulse, 1^{25} 15 Pulse (jetzt entleert sich auch der Vorhof anscheinend nicht mehr vollständig; an der Kammer Andeutung von „Peristaltik"). Auf dieser Frequenz hält sich das Herz sehr lange. Erst spät am Abend fällt die Pulszahl noch weiter. Am nächsten Morgen steht das Herz diastolisch still und reagirt nicht auf Reize. Die Schädigung des Froschherzens beruht demnach nicht auf einer Vagusreizung.

Im Hinblick auf die therapeutische Verwerthung der Colombowurzel musste es interessant erscheinen, die Wirkung der Colomboalkaloide auf den nach Magnus fixirten überlebenden Darm zu erproben. Von den in dieser Weise mit Jateorrhizin angestellten Versuchen seien die folgenden zwei angeführt, bei denen (wie auch in den später zu erwähnenden) das eingespannte Darmstück sich in 2 Litern Ringer'scher Flüssigkeit befand.

Katze, durch Nackenschlag getödtet. Das zum Versuche verwendete Darmstück arbeitet etwas unregelmässig; an der Curve sind recht erhebliche Tonusschwankungen (steile Erhebungen mit tiefen Erschlaffungen) zu sehen. Auf Zufügen von 0,025 Jateorrhizin in Lösung nimmt der Gesammttonus deutlich zu, die Tonusschwankungen werden noch grösser, die Pendelbewegungen nehmen an Zahl ab (Fig. 2). Eine „beruhigende" Wirkung macht sich erst nach mehr als einer Stunde bemerkbar, kann also nicht auf die Wirkung des Jateorrhizins bezogen werden.

Katze, durch Nackenschlag getödtet. Hier wird 0,1 Jateorrhizin in Substanz zu der Ringer'schen Flüssigkeit hinzugesetzt. Der Gesammttonus nimmt hierauf zu, die Pendelbewegungen werden seltener, erfolgen aber mit grösserem Ausschlage (Fig. 3)[1]).

Columbamin.

Das Columbaminchlorid ist besser löslich als das Jateorrhizinsalz; die Lösungen sind ebenfalls intensiv gelb.

Auch Columbamin besitzt eine central angreifende betäubende Wirkung:

Esculenta, 40g, erhält 0,025 in den Kehllymphsack; nach ca. 20 Minuten Stupor, langsame Reaction auf sensible Reizung; etwas später wird Rückenlage ertragen. Nach einiger Zeit ist die Lähmung fast total; auch sehr starkes Kneifen giebt nur kurze Zuckung. Ca. 8 Stunden nach der Injection ist die elektrische Erregbarkeit des Plexus ischiadicus noch sehr gut (faradische Reizung mittels eines Chromsäure-Tauchelementes erzeugt bei Ra 450 prompten Tetanus).

Bei Einbringung des Giftes in den Kreislauf ist hiernach eine curareartige Wirkung nicht constatirbar; eine solche lässt sich jedoch bei dieser Base feststellen, wenn man sie von der Arterie aus direct in eine Extremität hineinbringt:

1) Aus technischen Gründen musste von einer photographischen Wiedergabe dieser Curve abgesehen werden; die Figur ist durch Abpausen gewonnen.



Esculenta, 60 g, erhält 0,01 (2proc. Lösung) in die rechte Arteria iliaca gespritzt; schon beim Abbinden des Frosches vom Halter bemerkt man ein Zurückbleiben des rechten Beines; nach 2 Minuten bewegt sich auf starkes Kneifen des rechten Beines nur die linke hintere Extremität; rechts zucken nur die Zehen. Nach 5 Minuten wird der undurchschnittene rechte Plexus ischiadicus gereizt: bis zu Ra 210 keine Contraction des rechten Oberschenkels, geringer Tetanus des Unterschenkels und der Zehen, Abwehrbewegungen links. Nach 20 Minuten rechts auch bei Ra 90 nur ganz kleine Zuckungen einzelner Zehen; die directe Muskelerregbarkeit ist rechts ebenfalls geringer als links; rechts Ra 170, links Ra 290. Der Frosch liegt jetzt anscheinend völlig gelähmt da. Nach einer Stunde erfolgt auf Reizung des rechten Ischiadicus nur ein Tetanus des linken Beines.

Die Wirkung auf Athmung und Circulation bei Kaninchen ist principiell die gleiche wie beim Jateorrhizin; auch Columbamin erzeugt, wenn es intravenös eingespritzt worden ist, eine bis zu völligem Stillstand führende Schädigung des Athmungscentrums und eine Blutdrucksenkung mit starken Schwankungen, wie aus folgendem Versuch erhellt:

Kaninchen, 1800 g; am Kymographion werden Blutdruck und Athmung (wie oben) aufgezeichnet. 0,01 intravenös; Athmungsstillstand, Pulsverlangsamung, sehr ausgesprochene Druckschwankungen. Einzelne Zuckungen, die sich an der Athmungscurve als kleine Zacken markiren; diesen entsprechend jeweils kurzer Anstieg des Blutdruckes. Nach 17 Minuten 5 mg intravenös: kurzdauernder Athmungsstillstand. Pulsverlangsamung, Blutdruckschwankung. Nach 12 Minuten 0,02 intravenös: dieselbe Wirkung wie nach 0,01; Erholung (Fig. 4a und 4b).

Ebensowenig wie Jateorrhazin besitzt Columbamin einen „beruhigenden“ Einfluss auf die Bewegungen des nach Magnus isolirten und fixirten Katzendarmes; z. B.:

Katzendarm, wie oben vorbereitet. Das eingespannte Stück zeigt starke Tonusschwankungen mit langen Zwischenpausen, während deren der Tonus sehr gering ist. Auf Zusatz von 0,125 Columbamin (in Lösung) werden die Tonusschwankungen viel häufiger (Fig. 5).

Palmatin.

Das Chlorid des Palmatins ist in Wasser mit rothgelber Farbe mässig gut löslich.

Die centrale narkotische Wirkung ist bei diesem Alkaloid ebenfalls sehr deutlich:

Kleine Esculenta, rechte Extremität geschützt, erhält 7,5 mg in den Kehllymphsack. Nach 5 Minuten Betäubung; kein Unterschied zwischen rechts und links.

In einzelnen Versuchen war jedoch im Gegensatze hierzu eine gewisse curareartige Wirkung nicht zu verkennen:

Ziemlich kleine Esculenta, rechte Extremität geschützt, indirecte Erregbarkeit: rechts und links bei Ra 360 Tetanus; 9^{58} werden 5 mg in den Kehllymphsack gespritzt; 10^{05} Betäubung schon deutlich; faradische Erregbarkeit ebenso wie vorher; 10^{22} ebenso; 10^{32} rechts ebenso, links: zu Anfang der Reizung ist der Tetanus noch gut, lässt aber bald nach (Ermüdbarkeit hat also zugenommen); 10^{50} ebenso; 11^{30} auch mit starken Strömen links nur noch schlechte Zuckung; 12^{30} indirect (auch bei Ra 100) nicht mehr erregbar.



Grosse Esculenta, 108 g, erhält 0,005 in die rechte Arteria iliaca; sehr bald nach der Injection ist das rechte Bein schlaff; setzt dem Abziehen geringen Widerstand entgegen; auf Kneifen wird es zuerst noch gut angezogen, doch lässt dies bald nach, und nach 15 Minuten wird auf dieser Seite auch auf sehr starkes Kneifen nur mit schwachem Zehenzucken reagirt. Dann wird der rechte Plexus ischiadicus durchschnitten; faradische Reizung mit Ra 360 giebt noch guten Tetanus, nach weiteren 12 Minuten erst bei Ra 240 Tetanus, und auch da ist die Reaction nicht sehr ausgiebig. Nach 2 Stunden ist mit Ra 210 noch Tetanus zu erzielen; der Frosch ist sehr stark betäubt. Nach einiger Zeit nimmt die Erregbarkeit wieder zu; ca. 6 Stunden nach der Vergiftung ist schon bei Ra 325 eine geringe Zuckung zu sehen. Der Frosch ist auch sonst anscheinend wieder normal, springt munter mit dem intacten Bein.

Die betäubende Wirkung trat beim Palmatin auch bei Säugethieren deutlicher hervor:

Kaninchen, 1900 g, erhält 0,03 subcutan. Nach ca. 10 Minuten lebhafte Kaubewegungen; etwas später schliesst das Thier für kurze Zeit die Augen. Athmung anscheinend seltener. Am nächsten Tage erhält dasselbe Thier 0,06 subcutan; leckt an den Eisenstäben; nach einiger Zeit wieder seltenere Athmung; Stupor. Nach 35 Minuten plötzlich Erschlaffung der hinteren Extremitäten; mehrere Secunden andauerndes Schreien, dann Lähmung auch vorn, Tod. Sofort nach dem Tode wird der eine Nervus ischiadicus gereizt, reagirt sehr prompt; ebenso die Phrenici (im Thorax).

Katze, 1900 g, erhält 0,03 subcutan. Nach kurzer Zeit starke Defäcation; später Stumpfsinn. Am nächsten Tage erhält sie 0,06 subcutan; ausser starkem Stupor keine weiteren Erscheinungen. Nach ca. 3 Wochen erhält dasselbe Thier 0,1 subcutan; Defäcation, Stupor.

Hund, 6000 g, erhält 27. VIII. 0,09 subcutan; keine wesentlichen Erscheinungen. Am nächsten Tage 0,15 subcutan; ziemlich lange anhaltender Stumpfsinn. Am 5. IX. werden ihm 0,3 eingespritzt. Nach ca. 1 Stunde Entleerung dünnflüssigen Stuhles; später mehrfach Erbrechen; das zuletzt Erbrochene ist stark gelb gefärbter Schleim. In den nächsten Tagen ist das Thier benommen, frisst schlecht. Am 11. IX. früh todt gefunden. Section: Starke, hämorrhagische Nephritis, Leber schwarz und morsch; ausgedehnte Blutungen im Magen und Duodenum; auch im Ileum noch eine grosse Zahl von hämorrhagisch entzündeten Stellen.

Die Wirkung auf Athmung und Circulation ist beim Palmatin ebenfalls sehr stark:

Kaninchen, 1800 g, schreibt Blutdruck und Athmung am Kymographion. 0,01 Palmatinchlorid intravenös, kurzes Seltenerwerden der Athmung, Unruhe. Nach Erholung 0,02 intravenös; ziemlich langdauernder Athmungsstillstand. Pulsverlangsamung, geringe Blutdrucksenkung; jetzt werden beide Vagi durchschnitten. Blutdruck steigt darauf sehr stark an. Dann 0,02 Palmatinchlorid intravenös: sehr langdauernder Athmungsstillstand, sehr tiefe Drucksenkung; Zuckungen, Erholung. Dann 0,03 Palmatinchlorid intravenös, sehr tiefe Drucksenkung, Tod anscheinend an Athmungslähmung (Fig. 6a, b und c).

Die auch hier deutliche primäre Schädigung der Circulation ist in ihrer Art etwas verschieden von der durch Jateorrhizin und Columbamin hervorgerufenen. Während bei diesen Substanzen die Versuche am Frosche eine Abnahme der Pulsfrequenz bis zu völligem Stillstande erkennen liessen, war beim Palmatin das Herz primär weniger betroffen, z. B. in folgendem Versuche:



Ziemlich grosse Temporaria, 60 Pulse in der Minute, Füllungszustand sehr gut; Injection von 0,01 in den rechten Oberschenkellymphsack. Sehr bald sinkt die Frequenz um ein Geringes, die Füllung des Herzens verschlechtert sich aber bedeutend; nach 15 Minuten ist das Herz trotz guter Frequenz fast leer. Die Muskelerregbarkeit an dem intensiv gelb gefärbten Oberschenkel ist gut.

Im Gegensatz zu den beiden anderen Alkaloiden zeigte das Palmatin in einigen Versuchen deutlich eine beruhigende Wirkung auf die Bewegungen des isolirten Katzendarmes. Von diesen führe ich folgenden an:

Katzendarm, wie oben; regelmässige Tonusschwankungen und Pendelbewegungen, Zusatz von 0,1 Palmatin (in Substanz) zu der Ringer'schen Flüssigkeit; zuerst geringe Zunahme des Gesammttonus, dann bald Abnahme; die Pendelbewegungen werden seltener und verschwinden später ganz; der Darm ist gelähmt (Fig. 7).

Kleinere Dosen waren kaum wirksam; in dem in Figur 8 wiedergegebenen Versuche brachte die zweimalige Gabe von 0,01 keine wesentliche Aenderung hervor; die Pendelbewegungen werden nur etwas seltener und es treten die Tonusschwankungen mehr hervor als vor der Palmatinwirkung.

Fassen wir die erhaltenen Resultate zusammen, so können wir sagen, dass die drei Alkaloide im Wesentlichen die gleichen, nur graduell verschiedenen pharmakodynamischen Eigenschaften besitzen. Sie lähmen alle bei Fröschen das Centralnervensystem; beim Palmatin war diese Eigenschaft auch bei Säugethieren deutlich festzustellen. Eigenartig ist die den Basen eigene lähmende Wirkung auf die Athmung, die auf eine Lähmung des Respirationscentrums bezogen werden muss; sie ist so hervorstechend wie wohl nirgends sonst ausser bei Morphin und einigen seiner Derivate. Palmatin wirkt in dieser Hinsicht noch stärker als Morphin, da 0,03 von dem ersteren bei einem mittelgrossen Kaninchen schon zu einem definitiven Athmungsstillstand führte; von Morphin wären hierzu mindestens 5 cg erforderlich. Auch darin ist die Wirkung des Palmatins auf das Athmungscentrum intensiver als die des Morphins, dass bei wiederholter intravenöser Einbringung des ersteren jedesmal wieder die Athmung für eine gewisse Zeit aufhörte, was ja beim Morphin, wie bekannt, keineswegs mit Sicherheit zu erzielen ist.

Auffallend stark ist, besonders wieder beim Palmatin, die Blutdrucksenkung nach intravenöser Injection. Im Wesentlichen dürfte diese wohl, neben directer Herzschädigung, wie bereits schon angedeutet, auf eine Minderung der Erregbarkeit des vasomotorischen Centrums zu beziehen sein; ob aber nicht auch die Gefässperipherie betroffen wird, habe ich mit den geringen mir zur Verfügung stehenden Mengen nicht feststellen können. Und so kann ich auch über die Genese der in dem oben angeführten Versuche mit Palmatin bemerkten Blutungen im Magen und Darme des vergifteten Hundes keine weiteren Angaben machen. Möglicher Weise ist auch Palmatin (wie dies für Jateorrhizin ja wahrscheinlich anzunehmen ist) ein Blutgift, und hat dadurch — in ähnlicher Weise wie nach Heinz[1]) Arsenik wirkt — zu Gefässver-

1) R. Heinz, Natur und Entstehungsart der bei Arsenikvergiftung auftretenden Gefässverlegungen. Habilitationsschrift. Breslau. 1891.



legungen an den betreffenden Stellen und in deren Folge zu den Blutergüssen geführt.

Für die hergebrachte therapeutische Verwerthung der Colombowurzel als Mittel gegen Darmkatarrh und besonders gegen Diarrhoe haben meine Versuche mit den Colomboalkaloiden keine neuen Gesichtspunkte ergeben. Beim Jateorrhizin und Columbamin habe ich in den angeführten Versuchen, wie schon betont, stets eine Wirkung gesehen (Verstärkung des Tonus und der Pendelbewegungen), von der wir annehmen können, dass sie eher zu einer Beschleunigung der Peristaltik als zu einer Ruhigstellung des Darmes führen würde. Das Palmatin stellte allerdings den Darm einigermassen ruhig, doch war dies nicht immer der Fall, und ausserdem waren die zur Ruhigstellung nöthigen Dosen relativ so hoch, wie sie bei der therapeutischen Verwerthung der Wurzel kaum je in Frage kommen dürften. Eher ist vielleicht an die allen drei Alkaloiden gemeinsam zukommende narkotische Wirkung zu denken; diese könnte sehr wohl, ohne Beeinflussung der Peristaltik, die mit den genannten Darmaffektionen verbundenen unangenehmen Sensationen lindern. Die Alkaloide kommen möglicher Weise ferner auch insoweit in Betracht, als sie, wie man aus der Blutdrucksenkung schliessen kann, wahrscheinlich eine Gefässerweiterung im Splanchnicusgebiete und damit einen erhöhten Blutzufluss zu den Därmen hervorrufen[1]).

Wie dem nun auch sei, jedenfalls ist man vorläufig nicht berechtigt, den Bitter- und Schleimstoffen der Colombowurzel einen wesentlichen Antheil an der therapeutischen Wirkung abzusprechen. Ob die Alkaloide, besonders das Palmatin, nicht in anderer Beziehung, z. B. auf Grund ihrer Wirkung auf die Respiration, für die Therapie nutzbar gemacht werden können, lässt sich jetzt bei der geringen Zahl der Versuche, die ich anstellen konnte, noch nicht sagen; es muss die Entscheidung hierüber weiteren, die einzelnen pharmakodynamischen Eigenschaften genauer erforschenden Untersuchungen vorbehalten werden.

1) Schmiedeberg, Grundriss der Pharmakologie. 6. Aufl. S. 352.

XLII.

Aus dem Pharmakologischen Institute der Universität Breslau.

Beiträge zur Kenntniss der Wirkung des Arekolins auf den Darm.

Von

Wilhelm Pätz,

Oberveterinär im Schlesischen Trainbataillon No. 6 in Breslau.

(Hierzu Tafel XIV u. XV.)

Die Arekanüsse (die Kerne der Früchte von Areca Catechu) finden seit Alters bei den malayischen Völkerschaften Verwendung („Betelkauen"). Die Eingeborenen schreiben den Samen eine günstige Wirkung auf die Zähne zu[1]). Ferner wird ihnen eine stuhl- nnd wohl auch eine digestionsbefördernde Wirkung nachgerühmt [Marmé[2]), Filehne[3])]. Es war bei der Verwendung der Gesamtdroge natürlich nicht ohne Weiteres zu sagen, auf welchen Bestandteil diese angeblichen Wirkungen zu beziehen sind, da in den Samen ein Gemenge verschiedener Stoffe vorkommt.

Nachdem Bombelon[4]) als Erster die Gegenwart eines flüchtigen Alkaloids in den Arekanüssen nachgewiesen hatte, gelang es E. Jahns[5]) 1888 und später in einer Reihe von Versuchen mehrere Basen aus den Früchten der Arekapalme zu isoliren: das Arekolin, Arekain, Arekaidin, Cholin, Guvacin. Ausserdem enthalten die Arekasamen nach Flückiger's[6]) Untersuchungen einen Farbstoff, 14 pCt. Fett und 15 pCt. Gerbsäure.

Cholin ist in nur geringer Menge vorhanden[7]). Das Guvacin ist physiologisch noch nicht geprüft. Arekain und Arekaidin sind isomer und ohne jede Einwirkung auf den thierischen Körper [Marmé[8])]. Nur

1) Für diese locale Verwendung kommt wohl ausser dem Farbstoffe auch die von uns gelegentlich gefundene, recht erhebliche localanästhesirende Wirkung des Arekolins in Betracht (s. u. S. 586, Versuch V).

2) Therap. Monatsh. IV. S. 291. 1890.

3) Cloetta-Filehne, Arzneimittellehre. 10. Aufl. 1902. S. 327.

4) cit. nach Roscoe-Schorlemmer. Org. Chem. VI. S. 33. 1901.

5) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. XXI. 2. 1888. S. 3404; XXXIII. 2. 1890. S. 2972 und XXXV. 2. 1891. S. 2615.

6) cit. nach Jahns, s. Anm. 5.

7) Jahns, l. c.

8) In v. Tappeiner's Versuchen [s. u. S. 579] regte 1 proc. Arekaidin die Motilität der Leberegel an, während 0,1 proc. Arekolin die Tiere sofort lähmte.



das nach Jahns in 0,07 bis höchstens 0,1 pCt. in den Samen enthaltene Arekolin ist als Gift zu bezeichnen, nur dieses besitzt die Wirkung der Droge [Marmé[1])].

Das Arekolin ist der Methylester des Arekaidins, d. h. der Tetrahydromethylnicotinsäure [Jahns, H. Meyer[2])] von der Structurformel

$$
\begin{array}{ccc}
 & CH & \\
CH_2 & & C.COO.CH_3 \\
CH_2 & & CH_2 \\
 & N & \\
 & CH_3 &
\end{array}
$$

Die pharmakodynamischen Wirkungen des Arekolins auf den lebenden Organismus sind mehrfach experimentell geprüft.

Gleich nach der Entdeckung des Alkaloids untersuchte es Marmé[3]) eingehend auf seine physiologischen Eigenschaften, indem er seine örtliche Wirkung auf Zunge, Mundschleimhaut und Augenbindehaut, seine miotische Wirkung von der Cornea aus auf das Auge, sowie die Resorptionserscheinungen feststellte: vorübergehende Verlangsamung der Herzthätigkeit, Beeinflussung der Respiration, lähmende Wirkung auf das Hirn, Steigerung der spinalen Reflexe, gesteigerte Thätigkeit der Speicheldrüsen, sowie der Drüsen der Bronchial- und Darmschleimhaut, geringe Anregung der Schweisssecretion, krampfhafte Darmperistaltik. Marmé experimentirte an Hunden, Katzen, Kaninchen, Hühnern, Tauben und Fröschen und verglich die Wirkung einerseits mit derjenigen des dem Arekolin nach seiner chemischen Formel nahestehenden Pelletierin, andererseits mit der des Muscarins und Pilocarpins. Die curareartige Wirkung des synthetisch dargestellten Muscarins auf die Endigungen der motorischen Nerven kommt dem Arekolin nach Marmé nicht zu. Marmé ermittelte das Atropin als bestes Antidot gegen Arekolin und urtheilte auf Grund seiner Untersuchungen: „Es dürfte keinem Zweifel unterliegen, dass das Arekolinhydrobromat sowohl wegen seiner Wirkung auf die Darmperistaltik und Entozoën wie auf den Herzvagus in geeigneter Form und Combination therapeutisch sich verwerthen lässt.“[4])

Leepin[5]) stellte Versuche an Hunden und Katzen an und fand nach Arekolin einen gesteigerten Hämoglobingehalt, den er auf die Eindickung des Blutes durch die enorme Steigerung der Thätigkeit aller Drüsen zurückführte. Ferner schreibt er dem Alkaloid eine wurmtreibende Wirkung nach Application per os zu.

E. Fröhner[6]) prüfte 1894 als Erster die Wirkung des Arekolins auf die grossen Hausthiere und führte eine Reihe von Arekolinversuchen an

1) s. o. S. 577.

2) cit. nach Kobert, Lehrb. d. Intoxikationen. 2. Aufl. II. S. 1073. 1906.

3) s. o. S. 577.

4) Pharmaceut. Zeitung. 1889. S. 97.

5) Leepin, Quantitative Hämoglobinbestimmung nach Fleischl an Thieren unter der Einwirkung pharmakologischer Agentien. Inaug.-Diss. Dorpat 1891. S. 103.

6) Fröhner, Untersuchungen über das Arekolin, ein Ersatzmittel für Pilocarpin und Eserin. Monatsh. f. pract. Thierheilk. V. S. 353. 1894.



4 Pferden und einem Rinde aus. Diese Versuche zielten dahin ab, ob und in wie weit vielleicht das Arekolin ein Ersatzmittel für Eserin und Pilocarpin bei diesen Thieren darstelle. Nach Fröhner ist die pharmakodynamische Grundwirkung des Arekolins einerseits auf die Drüsen, andererseits auf die Darmmusculatur gerichtet. Daneben erregt es den Herzvagus und macht nach grösseren Dosen die Athmung, welche nach kleinen Dosen nicht wesentlich beeinflusst wird, dyspnoisch. Der Arekolintod erfolgt unter dem Bilde der Athmungslähmung.

Lavagna[1]) untersuchte in eingehender Weise die miotische Kraft des Arekolins nach Instillation in den Lidsack am normalen menschlichen Auge.

Plesch[2]) untersuchte in methodischen Versuchsreihen die Wirkung des Arekolins an Hunden, weissen Mäusen und Tauben mit Rücksicht auf die Zugehörigkeit des Alkaloids zu den β-Piperidinen. Er wandte seine Aufmerksamkeit hauptsächlich der speicheltreibenden Wirkung, der Beeinflussung des Athemcentrums und den narkotischen bezw. krampfartigen Störungen zu.

Ricapet[3]) experimentirte mit dem salzsauren Arekolin bezw. einem Extract der Arekanuss an Fröschen, Meerschweinchen, Blutegeln und Ringelwürmern zur Untersuchung der Wirkung auf Herz, Muskel und Nerven. Nach Ricapet wirkt das Arekolin sowohl auf die Muskeln als auch auf die Nerven.

Ipogorsky-Lenkewitsch[4]) stellte 1898 an 10 Pferden Versuche über die physiologische Wirkung des Arekolins in therapeutischen Dosen von 0,05 bis 0,1 g, an 10 Pferden Versuche in toxischen Dosen von 0,2 bis 0,6 g an.

v. Tappeiner und Winsauer[5]) untersuchten die lähmende und abtödtende Wirkung auf den Distomum hepaticum und v. Tappeiner auch die auf eine Taenia solium.

Coenders[6]) führte an Hunden und Kaninchen mit Arekolinbromhydrat Experimentaluntersuchungen aus und betont als das Resultat dieser Versuche die weite Spannung zwischen medicamentöser und toxischer Dosis, die vorzügliche darmerregende Kraft des Mittels und die Abwesenheit einer cumulativen Wirkung. Nach ihm übt das Arekolin

---

1) Lavagna, Exper. Notizen über d. physiol. Wirkung eines neuen Alkaloids (Arekolin). Therap. Monatsh. IX. S. 364. 1895.

2) Plesch, Beiträge zur Kenntniss der Wirkung des Arekolins. Inaug.-Diss. Kiel. 1895.

3) Ricapet, Contributions à l'étude de la noix d'Arec. Paris 1896. cit. nach Coenders, s. u. Anm. 6.

4) Ipogorsky-Lenkewitsch, Zur Frage über die physiol. Wirkung und Verwendbarkeit des Arecolin. hydrobromic. gegen Kolik und Rehe der Pferde. Ref. in Ellenberger-Schütz's Jahr.-Ber. 1899.

5) v. Tappeiner, Ueber die Wirkung einiger Gifte auf den Leberegel. Münch. med. Wochenschr. XLVII. 50. 1900.

6) Coenders, Vergleich zwischen Arekolin- und Physostigminwirkung beim Thier (Experimentaluntersuchung). Inaug.-Diss. Giessen 1904.

einen vorübergehenden Reiz auf das Athemcentrum aus und führt durch Herzlähmung zum Tode.

Fish[1]) stellte Versuche über die Wirkung des Arekolins auf Blutdruck und Herzthätigkeit an und fand stets eine Herabsetzung des Blutdrucks und eine Steigerung der Herzthätigkeit.

H. Meier[2]) führte experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Arekolins auf Herzthätigkeit, Blutdruck und Athmung bei Fröschen, Schildkröten und Kaninchen aus und stellte fest, dass Arekolin bei Säugethieren Krampfanfälle und später allgemeine Lähmung hervorruft, die Herzthätigkeit in Folge Erregung der Endigungen des Vagus sehr verlangsamt, den Blutdruck herabsetzt, auf die Athmung aber so gut wie gar keine Wirkung ausübt und durch Herzlähmung tödtet. Atropin hebt die Herzwirkung des Arekolins bis zu einem gewissen Grade auf. Meier schreibt dem Nicotin, Pilocarpin und Arekolin principiell die gleichen peripheren und centralen Wirkungen zu; während beim Nicotin die centralen, beim Pilocarpin die peripheren in den Vordergrund treten, erachtet er beim Arekolin die Intensität der peripheren und centralen Wirkungen gleich.

Auf Grund der Fröhner'schen Untersuchungsergebnisse im Jahre 1894 hat das Arekolin in der Form des bromwasserstoffsauren Salzes später Eingang in die Veterinärtherapie gefunden. Es wird jetzt bei der Behandlung von Thierkrankheiten viel benutzt und zwar auf Fröhner's Empfehlungen hin[3]) wegen seiner Wirkung sowohl auf die Drüsen als auf die glatte Körpermuskulatur überall da, wo eine Entleerung und gleichzeitige Verflüssigung des Darminhaltes beabsichtigt ist, also besonders bei der Kolik der Pferde; ferner wegen seiner speicheltreibenden Wirkung als ableitendes und entwässerndes Mittel bei exsudativen und transsudativen Krankheitsprocessen, besonders bei der Hufrehe der Pferde.

Die pharmakodynamische Wirkung des Arekolins ist nach den bisherigen Untersuchungen und Beobachtungen eine locale und eine resorptive. Die Art der Giftwirkung muss als wissenschaftlich noch nicht ganz geklärt betrachtet werden. Denn während hinsichtlich der localen Wirkung im Ganzen Uebereinstimmung im Urtheile der Befunde herrscht, ist dieses in Bezug auf die resorptive, wie aus der eben gegebenen Literaturzusammenstellung hervorgeht, nicht in allen Theilen der Fall. Die wenigste Würdigung hat bei den früheren Untersuchungen die Art der Einwirkung des Arekolins auf den Darmcanal gefunden. Die bisherigen Beobachtungen im Versuche und in der practischen Veterinärtherapie haben zweifellos ergeben, dass eine abführende Wirkung des Arekolins besteht, und dass insbesondere beim Pferde das Mittel im

1) Fish, Die Wirkung des Arecolinum hydrobromicum. Abstr. Labor. of Vet. Physiol. and Pharm. Cornell. Un. 1907. p. 37. Ref. in Ellenberger-Schütz's Jahresbericht. 1907.

2) H. Meier, Exper. Untersuch. über die Wirkung des Arekolins auf d. Organismus. Biochem. Zeitschr. II. S. 415. 1907.

3) s. o. S. 578 und Fröhner, Arzneimittellehre für Thierärzte. 7. Aufl. S. 190. 1906.



allgemeinen im Stande ist, eine Entleerung von Darmgasen und Koth herbeizuführen und den Koth dabei breiig, weich zu machen.

Nach Marmé[1]) veranlasst das Arekolin bei Hunden und Katzen, in mässigen Gaben in den Magen gebracht, anfangs geformte, dann breiige und schliesslich flüssige Darmentleerungen, während kleinere Dosen nur wiederholte Defäcation zur Folge haben.

Fröhner[2]) betrachtet das Arekolin für die grossen Hausthiere als ein Laxans, welches dem Eserin ziemlich gleichkommt. Die laxirende Wirkung beruht nach ihm in erster Linie auf einer tetanischen Contraction der Darmmusculatur und erst in zweiter Linie auf einer starken Secretion der Darmdrüsen. „Bezüglich des erstmaligen Eintritts und der Häufigkeit des Kothabsatzes gilt als Regel, dass je grösser die Dosis, um so schneller und öfter das Laxiren eintritt.“ Die laxirende Wirkung des Arekolins ist, wenigstens bei grösseren Dosen, in der Regel von Kolikerscheinungen begleitet, die „ihre Ursache in der tetanischen Contraction des Darmrohres“ haben.

Nach Coenders[3]) steht das Arekolin in der Darmwirkung dem Physostigmin nicht nach, ist sogar stärker. Die Defäcation tritt schneller ein.

Aus der Veterinärpraxis ist oft von umfangreicher Benutzung des Arekolins als peristaltikerregenden Mittels berichtet[4]) und dessen schnelle Wirkung und guter Erfolg als Laxativum bei Pferden gelobt worden. Daneben sind aber auch Beobachtungen gemacht, dass die laxirende Wirkung des Arekolins nicht den Erwartungen entspricht, weniger umfangreich und weniger sicher ist, als z. B. beim Physostigmin [Graefe[5]), Muir[6]), Schurupoff[7])], bisweilen ungemein stürmisch verläuft [Blumenfeld[8])], für die Pferde von grossen Schmerzen begleitet sein [Fröhner[9]), Muir[6]) u. A.] und Tage lang grosse Schwäche und Appetitlosigkeit im Gefolge haben kann [Liebscher[10])]. Coenders[11]) be-

1) S. o. S. 577 (Anmerk. 2).

2) S. o. S. 578 (Anmerk. 6).

3) S. o. S. 579 (Anmerk. 6).

4) Ellenberger-Schütz, Jahresberichte über die Leistungen auf dem Gebiete der Veter.-Med. 1895 und spätere und Statist.-Veter. Sanitätsber. f. d. preuss. Armee 1894, 1896, 1899, 1900, 1904.

5) Graefe, Klinische Mittheil. über die Anwendung des Arecolin. hydrobromic. bei Darmleiden der Hausthiere. Monatsschr. f. Thierheilk. VI. S. 145. 1895.

6) Muir, E. Stanton, Subcutan oder intravenös anzuwendende Abführmittel. The journal of comp. med. and veter. arch. XX. p. 26. 1899. Ref. Ellenberger-Schütz Jahresber. 1899.

7) Schurupoff, Ueber die Anwendung des Arekolins bei rheumatischer Hufentzündung der Pferde. Arch. f. Veterin.-Wissensch. 1899. S. 607. Ref. Ellenberger-Schütz Jahresber. 1899.

8) Blumenfeld, Zur Anwendung des Arecol. hydrobromic. in der Praxis. Arch. f. Veterin.-Wissensch. 1899. S. 182. Ref. Ellenberger-Schütz Jahresber. 1899.

9) S. o. S. 578 (Anmerk. 6).

10) Statist. Veter.-San.-Bericht f. d. preuss. Armee 1894. S. 108.

11) S. o. S. 579 (Anmerk. 6).



richtet auf Grund seiner Versuche an Kaninchen: „Sehr bemerkenswerth ist, dass das Arekolin in sehr starken Dosen keine entsprechende Wirkung auf den Darm entfaltet. Diese sonderbare Erscheinung trat noch deutlicher zu Tage nach Injectionen tödtlicher Dosen. Das Arekolin wirkt auf den Darm offenbar am besten in mittleren Dosen. Eine besonders starke Wirkung auf den Darm wurde auch dann beobachtet, wenn verhältnissmässig niedrige Dosen in kurzen Pausen mehrmals injicirt wurden. Stärkere toxische Erscheinungen traten dabei nicht auf."

Die widersprechenden Stimmen sind jedoch in der Minderzahl, so dass die abführende Wirkung des Arekolins als unbedingt feststehend gelten kann. Doch über die Art der Wirkung bringen die bisherigen Beobachtungen klinischer Erscheinungen naturgemäss keine Aufklärung. Eine solche zu gewinnen ist nur möglich, wenn man den Darm direct prüft. Derartige Prüfungen litten, wie bekannt, bis vor einigen Jahren unter vielen Uebelständen. Eine brauchbare Methode besitzen wir jetzt in der Untersuchung am „überlebenden" Organ, wie sie [von Salvioli[1]) und nachher] von Magnus[2]) ausgeführt und hinsichtlich der Methodik ausgebaut ist — fussend auf den Feststellungen Haffter's[3]) und O. Cohnheim's[4]), dass Darmschlingen, welche dem Körper entnommen sind, noch fortfahren können, sich automatisch, vom Centralnervensystem unabhängig, einige Zeit zu bewegen, wenn sie in Blut oder eine Salzlösung bei Körpertemperatur und dauernder Sauerstoffzufuhr gelagert werden.

Auf Grund der Magnus'schen Methodik[5]), die sich in zahlreichen Experimenten dieses Autors bewährt hat, haben wir zur Ermittelung der Wirkung des Arekolins auf die automatischen Darmbewegungen, zur Feststellung des Ablaufes dieser Wirkung und zur Eruirung des Angriffsortes dieses Giftes die nachfolgend beschriebenen Versuche am überlebenden isolirten Katzendarm angestellt.

Die normal gefütterten Katzen wurden durch Nackenschlag getödtet. Sofort nach Eröffnung der Bauchhöhle wurde der gesammte Darm

1) Salvioli, Eine neue Methode für die Untersuchung der Functionen des Dünndarms. du Bois-Reymond's Archiv. 1880. Suppl. S. 95.

2) Magnus, Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugethieren. Pflüger's Archiv. I. Mittheil. Bd. 102, S. 123, 1904. II. Mittheil. Bd. 102, S. 349, 1904. III. Mittheilung Bd. 103, S. 515, 1904. IV. Mittheil. Bd. 103, S. 525, 1904. V. Mittheil. Bd. 108, S. 1, 1905. VI. Mittheil. Bd. 111, S. 152, 1906. VII. Mittheil. Bd. 123, S. 95, 1908.

3) Haffter, Neue Versuche über den Nerv. splanchn. major. Zeitschr. f. rat. Med. 1854. Neue Folge 4, S. 326—328.

4) O. Cohnheim, Versuche am überlebenden isolirten Dünndarm. Zeitschr. f. Biol. Bd. 38. S. 430. 1899.

5) Magnus, l. c.; ferner: Magnus, Ueber Localisation der Giftwirkung auf Grund antagonistischer Versuche. In Asher-Spiro's Ergebn. d. Physiol. VII, 1. S. 27. 1908. — Magnus, Kann man den Angriffspunkt eines Giftes durch antagonistische Giftversuche bestimmen? Pflüger's Archiv. Bd. 123. S. 99. 1908. — Magnus, Die Bewegungen des Verdauungsrohres. In Tigerstaedt, Handbuch der physiol. Methodik. II, 2. S. 115. 1908.

in der von Magnus[1]) empfohlenen Weise herausgenommen und möglichst schnell in eine Glasschale mit körperwarmer Ringer'scher Flüssigkeit gebracht, durch die ständig Sauerstoff hindurchperlte. Dann wurden einzelne Stücke des Darmes oder Präparate aus der Darmwand in ein zweites, gleichfalls mit dauernd auf Körperwärme gehaltener und dauernd mit Sauerstoff versorgter Ringer'scher Lösung gefülltes Gefäss übertragen und nach Magnus'scher Vorschrift fixirt. Zur graphischen Registrirung der Bewegungen auf der berussten Platte des Kymographions diente der Schreibhebel, den Hürthle für seine Stromuhr construirt hat[2]). Zur besseren Abmessung der Tonusänderungen liessen wir in einer beliebig gewählten Entfernung unterhalb der Curve eine gerade Linie in gleichbleibender Höhe durch einen unbeweglichen Schreibhebel („Distanceschreiber") zeichnen. Die Zeiten wurden durch eine Jaquet-sche Uhr markirt.

Als Flüssigkeitsmenge in dem zweiten Gefäss wurde bei allen Versuchen 2000 ccm Ringer'scher Lösung verwendet, und zwar deshalb, weil dies ungefähr dem Durchschnittskörpergewichte einer Katze entspricht. Als Wärmeoptimum wurde für die Ringer'sche Flüssigkeit entsprechend der normalen Körperinnentemperatur der Katze [Fröhner[3]), Munk[4])] 38—39° C. angenommen.

Die Zufuhr der in den Versuchen verwendeten Gifte geschah stets in Lösung, welche nicht auf den Darm direct getropft, sondern da in die Ringer'sche Flüssigkeit gebracht wurde, wo der Sauerstoff hindurchperlte [Magnus[5])].

Als Arekolinpräparat wurde Arecolinum hydrobromicum Merck, frisch, verwendet. Die Lösung wurde jedesmal frisch mit destillirtem Wasser hergestellt. Nur in den Versuchen 54 und 75 gelangten, um ihre Haltbarkeit zu prüfen, alte Lösungen zur Anwendung, die bei Zimmertemperatur in einer weissen Flasche im Laboratorium eine bezw. vier Wochen aufbewahrt waren. In Versuch 65 wurde eine frische Lösung aufgekocht. In den Versuchen 46, 64, 66, 69 wurde eine frisch hergestellte wässerige Lösung eines Arekolinhydrobromates benutzt, das ich im Februar 1905 von Bengen u. Co. (Hannover) als abgetheilte Pulver in zugeschmolzenen (weissen) Glasröhrchen bezogen und das seit dieser Zeit, also etwa 4½ Jahre, ohne besondere Vorsichtsmaassregeln gelagert hatte.

Die Ringer'sche Flüssigkeit wurde, falls nicht in dem Versuchsprotokolle Abweichungen angegeben sind, während ein und desselben Versuches nicht gewechselt, so dass, wenn mehrere Gifte hintereinander zur Verwendung gelangten, sich stets das zuerst gegebene noch in der

1) S. o. S. 582 (Anmerk. 2). I. Mittheil. S. 124.

2) Nur in den ersten fünf Versuchen wurde ein Schreibhebel einfachster Form verwendet.

3) Friedberger-Fröhner, Klinische Untersuchungsmethoden für Thierärzte. 4. Aufl. S. 105. 1907.

4) J. Munk, Physiologie des Menschen und der Säugethiere. 7. Auflage. S. 318. 1905.

5) S. o. S. 582 (Anmerk. 2). V. Mittheil. S. 6.



Flüssigkeit befand. War dagegen die Ringerlösung, in welcher der ganze Darm aufbewahrt wurde, durch Darminhalt und Blut verunreinigt, so wurde sie erneuert.

Am Anfange jedes Versuches wurde eine Reihe normaler Darmbewegungen aufgeschrieben. Bis zur Hinzufügung des Giftes wurde meist mindestens 15 Minuten seit Beginn des Versuches abgewartet. Das Kymographion bewegte sich in den Versuchen 1 bis 10 mit einer Geschwindigkeit von 1 cm in $2^1/_2$ bis 5 Secunden, im Versuch 11 mit einer solchen von 1 cm in 15 Secunden, in allen anderen Versuchen von 1 cm in 30 Secunden. Der langsame Gang giebt übersichtlichere, zur Reproduction geeignetere Gesammtbilder. Der Schreibhebel zeichnete in den ersten 11 Versuchen die Bewegungen in einer Vergrösserung von $1:1^1/_2$, in allen anderen Versuchen von 1:2 auf. Der Hürthle'sche Schreibhebel bewährte sich uns ganz ausgezeichnet. Eine geringe Be- oder Entlastung erwies sich bei mehrfachen Proben, abgesehen von der Gesammthöhenlage der Curvenlinie, ohne merklichen Einfluss auf den Ablauf der Bewegungen. In einzelnen Fällen, so bei sehr dickwandigen Darmabschnitten, z. B. Dickdarmschlingen, wurde der Hebel am Fadenansatze um 1 g beschwert, bei sehr zarten Präparaten, wie bei dünnen abgezogenen Längsmuskelstreifen, bisweilen am Drehpunkte entlastet. Zu Beginn des Versuches wurde der Schreibhebel auf die Horizontale eingestellt.

Zur allgemeinen Orientirung über die Wirkung des Arekolins auf die Darmbewegungen wurde einige Male der Lösung, in welcher der ganze Katzendarm sich befand, Arekolinbromhydrat, allmählich von kleinsten Mengen beginnend, zugesetzt. Schon unter dem Einflusse von Bruchtheilen eines Milligramms dieses Salzes begann der Darm eine gesteigerte Thätigkeit zu entfalten. Die complicirten „wurmförmigen" Bewegungen, das Sichkrümmen, Sichverkürzen und Sichverlängern, Ueber- und Durcheinanderschieben, Aufrichten, zeitweilige Ausstossen von Inhalt aus dem analen Ende u. s. w. nahmen merklich an Lebhaftigkeit zu. Mit steigender Arekolindosis wurden die Bewegungen gröber, der Darm röhrenförmiger und fester. Schliesslich nahm er die Gestalt einer starren Röhre an, die nur noch wenige steife, gleichsam stossende Bewegungen ausführte und zuletzt bei reichlicher Arekolinzufuhr im Zustande stärkster Contraction steif und hart still lag.

Eingehend untersucht wurde die Wirkung des Arekolins in 75 Versuchen an folgenden Darmtheilen:

I. Intacte Darmschlingen und zwar
   1. intacte Dünndarmstücke in den Bewegungen
      a) ihrer Längsmuskeln,
      b) ihrer Ringmuskeln;
   2. intacte Dickdarmstücke in den Bewegungen ihrer Längsmuskeln.

II. Plexushaltige (den Auerbach'schen Plexus enthaltende) Präparate aus der Dünndarmwand und zwar
   1. abgezogene Längsmuskelstreifen,
   2. in der Längsrichtung aufgeschnittene Darmschlingen (Darm-



platten), ohne Schleimhaut, zur Registrirung der Bewegungen der Längsmusculatur,

3. aufgeschnittene schmale Darmringe ohne Schleimhaut zur Registrirung der Bewegungen der Ringmusculatur.

III. Plexusfreie Präparate (isolirte Ringmuskelstreifen) aus der Darmwand des Dünndarms.

IV. Schleimhaut und Submucosa (Platten ohne Serosa, Längs- und Ringmusculatur) des Dünndarms.

Bei der Herstellung aller Präparate wurden die Magnus'schen Vorschriften[1]) genau beobachtet.

Die Versuche sind am Ende dieser Arbeit in Form einer Uebersichtstabelle zusammengestellt.

Zur Bewerthung der Arekolindosen, die am überlebenden Darme angewendet wurden, ist es von Wichtigkeit, die Intensität der Wirkung des Giftes auf den Gesammtorganismus der Katze zu kennen. In der Literatur sind nur wenige Angaben darüber vorhanden.

Nach Marmé[2]) gehen grosse Katzen nach subcutaner Verabreichung von 0,01 bis 0,02 g Arekolinbromhydrat in längerer Zeit zu Grunde. Bei Leepin's[3]) Versuchen starb eine 1600 g schwere Katze nach subcutaner Application von 0,005 g Arecolinum hydrobromicum in zwei Stunden, eine 2300 g schwere Katze verendete nach Verabfolgung von 0,05 g per os am folgenden Tage, während 0,025 g per os gut vertragen wurden. In allen diesen Fällen beobachtete Leepin Kothentleerungen unter dem Einflusse der Giftwirkung.

Zur Ergänzung dieser Befunde führten wir folgende Thierversuche aus.

Versuch I.

Einer Katze (No. 34), 1600 g schwer, werden 5 43 0,05 mg Arecolinum hydrobromicum intravenös injicirt. Es tritt sofort eine sich durch Kaubewegungen und fortgesetztes Lecken äussernde, aber bald nachlassende Salivation ein. Weiterhin wird eine maximale Erweiterung[4]) der Pupillen beobachtet, jedoch besteht dabei auf Lichtreiz eine wenn auch träge Reaction. Es erfolgt keine Kothentleerung.

Versuch II.

Dieselbe Katze erhält 6 18 desselben Tages 0,25 mg Arecolinum hydrobromicum intravenös. Gleich nach der Einspritzung tritt eine krampfhafte Streckung des Körpers ein. Das Thier taumelt in der Hinterhand schwankend und vermag sich nicht auf den Beinen zu erhalten, legt sich dann im Käfig nieder, den Kopf aufgestützt, beide Vorderbeine gespreizt, die Hinterhand schlaff weggestreckt. Es liegt ruhig, schrickt aber auf Klopfen gegen die Käfigwand zusammen. Die sialagoge Wirkung

---

1) S. o. S. 582 (II. Mittheil. S. 353 und V. Mittheil. S. 8 u. 9).

2) S. o. S. 577 (Anmerk. 2).

3) S. o. S. 578 (Anmerk. 5).

4) Im Gegensatze zu Egasse (zit. nach Gobbels, Contributions à l'étude des injections hypodermiques d'Arécaline etc. Annales de méd. vétérin. Brüssel 1897. 46. Jahrg.), der auch durch resorbirtes Arekolin eine Miosis erzeugt werden lässt, haben wir in Uebereinstimmung mit Leepin (l. c.) und Fröhner (s. o. S. 578) bei intravenöser Beibringung des Alkaloides stets eine mehr oder weniger starke mydriatische Wirkung gesehen.



äussert sich im Auftreten schaumigen Speichels in den Maulwinkeln und vorübergehendem fadenförmigen Abflusse desselben. Die Athmung ist erregt: die Athemzüge sind tiefer als normal, 40 p. Min. (gegen ca. 25 in der Norm). Die Augen sind tief in die Höhlen zurückgezogen, die Pupillen ad maximum erweitert, reactionslos.

6^{40}: Die Speichelwirkung lässt nach. 6^{50}: Athmung wird ruhiger, 20 Athemzüge p. Min. 7 Uhr: Die Katze wird munter, nimmt natürliche Lage ein, wechselt auch die Lage, bewegt Kopf und Ohren, leckt sich, ist aufmerksam. In den Maulwinkeln sitzt noch immer schaumiger Speichel. Die Pupillen sind noch immer ad maximum erweitert und zeigen keine Lichtreaction. Bis 7^{50} ist keine Defäcation erfolgt.

Versuch III.

Katze No. 35, 2450 g schwer, erhält 5^{10} 1 mg Arecolinum hydrobromicum intravenös. Sofort tritt Speichelfluss und kurz nachher Defäcation ein. Das Thier taumelt, zeigt Schwäche in der Hinterhand, liegt Anfangs in anormaler Körperhaltung, streckt sich dann langsam aus. Athmung dyspnoisch, 68 Athemzüge in der Minute. Pupillen mittelweit. Nach einiger Zeit erfolgt nochmalige Defäcation. 5^{35} ist die Athmung wieder beruhigt. Es besteht noch Speichelfluss. Die Katze steht auf, um zum dritten Male zu defäciren. Koth geformt, aber weich. 5^{45} wird zum vierten Male Koth abgesetzt. Die Katze zeigt ausser einer gewissen Mattigkeit kein verändertes Benehmen.

Versuch IV.

Katze No. 36, 1950 g schwer, erhält 5^{24} 0,5 mg Arecolinum hydrobromicum intravenös. Sofort setzt Speichelfluss ein. Die Katze beginnt zu taumeln, führt atactische Bewegungen aus, urinirt. Pupillen weit. 5^{35} steht die Katze auf, um zu defäciren. Kothentleerung gering. Koth geformt, aber weich. Die Salivation, Anfangs stark (Schaum vor dem Maule), lässt nach einiger Zeit nach, um bald ganz aufzuhören. Die Allgemeinwirkung ist bei dieser Katze nur sehr gering. Schon nach wenigen Minuten zeigt das Thier wieder natürliche Körperhaltung und Bewegungen.

Versuch V.

Der Katze aus Versuch I wird (24 Stunden nach dem ersten mit diesem Thiere angestellten Versuche) von einer 1proc. wässrigen Arekolinhydrobromatlösung soviel in den Lidsack des rechten Auges instillirt, als dieser aufnimmt (ca. 0,5 ccm = ca. 5 mg Arekolin). Nach 2 Minuten ist die rechte Pupille stark verengert. Die Cornea dieses Auges ist auch gegen heftige Berührung unempfindlich, während sich die Hornhaut des linken Auges als normal empfindlich erweist. Etwa 3 Minuten nach der Instillation treten allgemeine Resorptionserscheinungen auf. Das Thier zeigt grosse Unruhe, versucht im Käfig hin und her zu laufen, taumelt dabei, wirft sich hin und her, zeigt krampfartiges Zittern am ganzen Körper, springt in die Höhe, beisst nach den anderen Katzen im Käfig. Nach einer halben Stunde ist das Thier todt. Eine Defäcation ist nicht erfolgt.

Aus diesen Thierversuchen geht hervor, dass die laxative Wirkung des Arekolins bei der Katze durchaus nicht das hervorstechendste Symptom der Vergiftung darstellt, dass vor Allem der sialagoge Effect im Vordergrunde steht und dass auch die Störungen von Seiten des Nervensystems im Allgemeinen früher und stärker in die Erscheinung treten als die darmentleerende Wirkung. 0,25 mg Arekolinbromhydrat, einer mittelschweren Katze intravenös applicirt, bewirken bei sonst ziemlich schweren Vergiftungserscheinungen keine Defäcation[1]). Arekolinmengen von 0,5

1) In bemerkenswerthem Gegensatze zu dieser relativ geringen Wirkung, die das

bis 1,0 mg, intravenös verabfolgt, sind geeignet, bei einer mittelschweren Katze Kothentleerungen hervorzurufen. Die Resorption tödtlicher Giftmengen braucht keine Defäcation zur Folge zu haben.

Betrachten wir nun im Folgenden die Ergebnisse unserer Versuche am überlebenden isolirten Katzendarme.

Das Arekolin hat sich hier als ein prompt wirkendes Erregungsmittel für die Darmbewegung erwiesen. Wir haben in den Versuchen das Arekolinbromhydrat in einer Dosirung von 0,01 bis 10 mg auf 2000 ccm Ringer'scher Lösung geprüft. Schon 0,025 mg — also bei der gewählten Menge Flüssigkeit eine Concentration von 1 : 80 Millionen — hatten stets eine sehr deutliche Wirkung. Sogar bei 0,01 mg, also in einer Verdünnung von 1 : 200 Millionen war eine, wenn auch geringe, so doch merkbare Wirkung zu sehen. Diese letztere Concentration dürfte nach unseren Erfahrungen die untere Grenze der Wirksamkeit darstellen.

I. 1a). Die Erregung des Darmes (Aenderung des Gesammttonus und des Charakters der Einzelbewegungen) spielt sich an den zur Längsmuskelschreibung eingespannten intacten Dünndarmschlingen je nach der Grösse der angewandten Dosis in verschiedener Weise ab. Es empfiehlt sich hier, die Beeinflussung des Gesammttonus getrennt von der der einzelnen Bewegungen zu betrachten.

Der Tonus wird durch kleinste Mengen des Giftes, z. B. 0,01 bis etwa 0,02 mg, in der Regel nicht verändert (Versuch 14). Etwas grössere Dosen vermögen den Tonus nur allmählich, wenig und vorübergehend zu steigern (Versuch 69, Fig. 1), während mittlere und grosse Dosen ihn meist in plötzlich einsetzender gestaffelter oder auch ununterbrochener Contraction bedeutend erhöhen und ihn dauernd auf seiner Höhe festhalten (Fig. 7, 8). Die Höhe der Tonussteigerung ist aber keineswegs der angewandten Dosis proportional. Schon bei einer Dosis, die sicherlich nicht sehr hoch ist (etwa 0,5 mg), erreicht die Steigerung ihr Maximum; durch weitere Hinzufügung des Giftes kann der Tonus nicht höher getrieben werden (Fig. 1 und Fig. 8a, b, Vers. 12). Wohl sind mittlere Mengen Arekolin (0,5 mg) im Stande, den durch kleine Dosen (0,05 mg) erzielten Tonus zu vermehren (Vers. 46, 64). Der Tonus aber, der nach 0,5 mg erreicht ist, lässt sich durch nachfolgende Verabreichung von 1 mg nicht mehr erhöhen (Vers. 50, 69). Unter dem Einflusse weiterer Arekolinzufuhr nimmt nur die Starrheit des Darmes zu (Vers 46). Und auch wenn von vornherein grosse Dosen (1 mg und darüber) gegeben werden, erzielt man keine grössere Steigerung des Tonus, als man sie nach 0,5 mg zu erwarten berechtigt war.

Weiter war noch zu bemerken, dass dieses Maximum der Tonussteigerung nicht immer die Höhe der vorher beobachteten grössesten Verkürzung des Darmes erreicht. Im Gegentheile ist es bei 0,2 bis 0,5 mg eine häufige Erscheinung, dass die Höhe des bleibenden Tonus etwas hinter dem Verkürzungsgrade der auf den Arekolinreiz einsetzenden

---

Arekolin bei Allgemeinvergiftung auf den Darm ausübt, steht die ausserordentlich starke Aenderung der Darmbewegung, die auftritt, wenn das Alkaloid den isolirten Darm beeinflusst; s. w. u.



ersten Kontraktion zurückbleibt. Die Curve zeigt einen Knick (Fig. 5a). Erst bei über 0,5 mg bleibt der Gesammttonus annähernd auf der Höhe stehen, die er in der ersten durch das Alkaloid ausgelösten Verkürzung erreicht hat (Fig. 8).

Die Form, Grösse und Schnelligkeit der rhythmischen Bewegungen des Darmes werden durch die Arekolingaben anders als der Tonus beeinflusst. Schon Mengen, die, wie oben erwähnt, den mittleren Tonus nicht verändern, äussern hier eine Wirkung. Jene kleinsten Mengen (0,01 bis 0,02 mg) veranlassen in der Regel eine in der Intensität gesteigerte Normalbewegung, indem die gewöhnlichen Tonusschwankungen grösser ausfallen und die regulären Pendelbewegungen sich verstärken (Versuch 14). Bisweilen tritt die Steigerung der Pendelbewegungen dabei auffallender zu Tage (Versuch 46). Steigt man in der Dosis etwas höher (0,02 bis 0,05 mg), so sieht man, dass die Pausen zwischen den einzelnen Contractionen sich verkürzen und dass die letzteren ausgiebiger werden (Vers. 69, Fig. 1). Während ferner bei der normalen Darmbewegung die Contractionswellen oft einen schrägen Anstieg aufweisen, ist die Crescente nach der Arekolinerregung meist steil (Vers. 6, Fig. 2a Normalbewegung, b, c, d verstärkte Pendelbewegungen nach Arekolin). Geht man in der Dosirung noch etwas weiter, so erreicht man die Grenze, bei der — wie erwähnt — der Gesammttonus regelmässig zu steigen beginnt. Und bei dieser ist auch die durch das Arekolin hervorgerufene Abänderung in der Form der Bewegungen eine etwas andere. Herrscht bei der normalen Bewegung des intacten Darmstückes und auch noch bei den kleinsten, eben besprochenen Arekolindosen das Bild der Tonusschwankungen mit den aufsitzenden eigentlichen Pendelbewegungen vor, so schwinden jetzt die langdauernden Tonusschwankungen und die an ihrer kurzen Dauer (5—8 Sekunden) kenntlichen Pendelbewegungen sind nur allein noch vorhanden und zwar in grösserer Zahl und mit stärkerem Ausschlage[1]) (Vers. 7, Fig. 3, a normale Tonusschwankung, b, c Arekolinerregung).

1) Die gebräuchliche Nomenclatur für die Darmbewegung scheint uns für die mit Hilfe der neuen Methoden mögliche Unterscheidung der einzelnen Bewegungsformen nicht mehr ausreichend zu sein. Auch Magnus unterscheidet nur Pendelbewegungen und Tonusschwankungen. Der von Ludwig (Physiolog. II S. 397, 1856 u. 2. Aufl. II S. 615, 1861) zuerst gebrauchte Ausdruck „Pendelbewegungen" wird (in seinem Sinne) gegenwärtig einfach nur angewendet, um auszudrücken, dass die betreffende Bewegung von kurzer Dauer, relativ wenig ausgiebig (örtlich beschränkt) sei, im Gegensatze zu den langdauernden, fortlaufenden Tonusschwankungen. So sagt Magnus (l. c. I. Mitth. S. 127): „Zunächst sieht man kleinere Contractionen, die eigentlichen Pendelbewegungen, welche ganz übereinstimmen mit den Beobachtungen der früheren Autoren am intacten Thier, eine Dauer von etwa 5 bis 7 Sekunden bei Körpertemperatur haben und sich mit grösster Regelmässigkeit während der ganzen Dauer des Versuches erhalten. Daneben sieht man aber, dass diese Pendelbewegungen aufgesetzt sind auf ein System von grösseren Contractionswellen — Tonusschwankungen. Ihre Dauer ist viel grösseren Schwankungen unterworfen, als die der Pendelbewegungen . . . 20 bis 30 Sek., doch lassen sich auch solche von 100 und mehr Sek. Dauer beobachten . . ." Hermann (Lehrbuch der Physiologie, 13. Aufl. S. 615,



Wirkt eine mittlere Dosis Arekolin, z. B. 0,2 bis 0,5 mg, auf den Darm ein, so werden bei meist plötzlich erhöhtem und erhöht bleibendem Gesammttonus die Pendelbewegungen gröber. Da bei diesen Dosen nach unserer Meinung die Arekolinwirkung am typischsten in die Erscheinung tritt, so will ich hier den Ablauf der Wirkung an der Hand der Curven aus einzelnen Versuchen beschreiben (siehe hierzu Fig. 5a, Vers. 34, Fig. 6, Vers. 18, Fig. 7a, Vers. 24).

Eine Viertel- bis eine Minute nach der Einbringung des Giftes antwortet der Darm mit einer starken Verkürzung, die in meist sehr steilem Anstieg in gerader Linie oder terrassenförmig unter einzelnen kleinen Pendelwellen erfolgt. Auf der Höhe dieser stärksten Contraction, die eine Verkürzung des Darmstückes um $^1/_3$ bis $^1/_2$ seiner Länge bedeutet, verweilt der Darm einige Zeit (bis 1 Minute) und zeigt dabei nur kleine Pendelbewegungen. Darauf lässt die Contraction etwas nach (um ca. $^1/_3$ des grössesten Verkürzungswerthes) und bleibt so für die nächste Zeit. (Zwischen 5 und 10 Minuten nach dem Eintritt der Arekolinwirkung sieht man relativ häufig starke kurzdauernde Schwankungen eintreten — Fig. 6 —, deren unterer Schenkel ziemlich tief herabreicht, die demnach wohl eine während dieser Zeit vorhandene Tendenz zu Er-

1905) unterscheidet „periodische örtliche Contractionen, sog. Pendelbewegungen, deren Frequenz zwischen 8 und 10 p. Min. liegt“ und „langsamere periodische Contractionen, welche längere Strecken auf einmal ergreifen“.

Nun lässt sich aber ausser diesen beiden Bewegungsarten (den kurzdauernden örtlichen und den langdauernden, grössere Abschnitte umfassenden) schon am herausgenommenen Katzendarme und noch besser, wenn dieser nach Magnus fixirt ist, noch eine andere Form der Bewegung erkennen. Es ist dies eine Bewegung um die Längsachse oder genauer ein Rollen des Darmes um seinen Mesenterialansatz, und zwar sind das Bewegungen, die so gut wie nie ganz vermisst werden und häufig sehr ausgiebig sind; man sieht gar nicht selten — besonders wenn Arekolin einwirkt —, dass ein nach Magnus zur Längsmuskelschreibung fixirtes Darmstück sich um 360° um seine Längsachse rollt. Und das geschieht meist, ohne dass der Schreibhebel irgend etwas davon aufzeichnet, ja man sieht das Rollen häufig auch zu Zeiten, wo die Längsmuskulatur anscheinend ganz ruhig ist, in den Pausen zwischen den vom Schreibhebel markirten Contractionen. Durch die von Magnus angegebene Methodik können derartige Bewegungen an sich nicht registrirt werden, da ja der Schreibhebel nur dann seine Lage ändert, wenn die beiden Fixirpunkte des Darmstückes sich einander nähern oder von einander entfernen. Und eine Rollbewegung um den Mesenterialansatz führt naturgemäss eine solche Aenderung der Lage nicht ohne Weiteres herbei; diese wird nur dann eintreten, wenn die Rollbewegung stark schleudernd erfolgt. Zur Darstellung dieser Rollbewegungen wäre noch eine weitere Schreibvorrichtung nöthig, die am besten ungefähr in der Mitte des nach Magnus'scher Art eingespannten Darmstückes anzubringen wäre.

Man geht wohl nicht fehl, wenn man annimmt, dass diese Bewegungsform auch im lebenden Thiere vorhanden ist und eine wesentliche Rolle spielt; beispielsweise könnte sie viel zur Durchmischung des Darminhaltes und zu innigerer Berührung der Darmwandung mit diesem beitragen. Für diese Bewegungsform würde vielleicht der alte Ausdruck „Pendelbewegungen“ geeigneter sein als nach dem jetzigen Gebrauche, wo er nicht (wie es in dem Worte zu liegen scheint) einen Gegensatz in der Bewegungsrichtung zu den Tonusschwankungen zum Ausdrucke bringt.

In dieser Arbeit sind wir bei der Magnus'schen Bezeichnungsweise geblieben.



schlaffungen andeuten — Fig. 5a —. In dem folgenden Stadium der Wirkung sind die tiefen Schwankungen nicht mehr zu beobachten. Sie waren stets dann zu sehen, wenn der Arekolinreiz excessiv stark gewesen war.) Den in der Phase der höchsten Contraction, wie gesagt, nur kleinen Pendelbewegungen folgen dann nachher auf der Basis des geordneten gesteigerten Gesammttonus in lebhaftem Rhythmus einfache Contractionen in verstärkter Form, die als vergrösserte eigentliche Pendelbewegungen anzusprechen sind: die Excursionen der Bewegungen sind ergiebiger, es werden dabei bisweilen Ausschläge erzielt, die das erste Contractionsmaximum erreichen und so stark sind, wie sie am nichtarekolinisirten Darme nicht gesehen werden; die Zeitdauer der einzelnen Pendelbewegungen ist grösser als normal, 12 bis 14, ja bis 20 Sekunden Dauer. Diese regelmässigen kleinwelligen Bewegungen nehmen allmählich (nach 1 bis $1^1/_2$ Stunden deutlicher) an Intensität bis zu einem gewissen Grade ab. Ein Absinken des Tonus wird bei diesen Dosen im weiteren Ablaufe nicht beobachtet.

Bei grossen Arekolindosen über 1—5 mg (z. B. Vers. 12, Fig. 8a, Vers. 33, Fig. 9, Vers. 64, Fig. 46, Vers. 69, Fig. 1) sieht man den Darm ebenfalls sich sofort sehr stark verkürzen und auf dem erreichten Maximum verharren (die Curve hat keinen Knick). Die diesem Tonus aufgesetzten kleinen Bewegungen sind im Einzelnen von längerer Dauer und meist von geringerer Höhe. Der Rhythmus der Bewegungen wird mit einer gewissen Gesetzmässigkeit verlangsamt: je geringer die Spannung ist, desto grösser ist die Zahl der Einzelbewegungen (Vers. 20), je stärker die Spannung wird, desto langsamer erfolgt die Pendelbewegung und desto geringer sind die Ausschläge (Fig. 1 und 4b). Im weiteren Ablaufe erfährt der Tonus bei diesen grossen Dosen bisweilen allmählich eine gewisse Lockerung, so dass grobe Wellenbewegungen auftreten (Vers. 33, Fig. 9).

Bei der Einwirkung sehr grosser Arekolindosen auf den Darm, etwa 10 mg, kann die Reaction zunächst einen ausgesprochenen tetanischen Charakter annehmen (Vers. 1, 2, 3). Es kann da zu einer „systolischen“ Ruhigstellung des Darmes kommen, die nur vereinzelt unterbrochen wird, aber nie absolut zu sein scheint. Der Darm wird dann hart und steif. Der gesteigerte Gesammttonus vermag sich bei dieser Arekolinerregung nicht immer auf gleicher Höhe zu halten, sondern nimmt, ohne Schwankungen zu zeigen, allmählich und gleichmässig etwas ab (Vers. 1, 64; Fig. 4b). Die Reaction des durch grosse und grösseste Dosen arekolinisirten Darmes gegenüber dem Nothnagel'schen Kochsalzreize und dem mechanischen Reize (Kneifen oder Dehnung) ist begreiflicherweise wesentlich herabgesetzt (Vers. 12, 64).

Zusammenfassend können wir sagen, dass in allen Versuchen die je nach den einzelnen Dosen verschiedene Wirkung des Arekolins im Allgemeinen eine sehr zuverlässige, prompt eintretende und lange Zeit anhaltende war. Gewisse Umstände können allerdings eine Modification des erregenden Effektes bedingen. Manchmal findet man Darmstücke, die ohne sichtlichen Grund sich anders verhalten als die Nachbarstücke. Sie fühlen sich schlaff an und haben anscheinend einen geringeren Tonus,



führen aber ganz regelmässige rhythmische Bewegungen aus. Diese Stücke sprechen auf den Reiz des Arekolins mit einer grösseren Lebhaftigkeit an als die normalen (Vers. 24 bezw. 35; Fig. 7a). Aber auch bei einem Darme mit sicherlich verringerter vitaler Energie (Vers. 38, 43, 65) ist eine die Darmbewegung fördernde Wirkung des Arekolins in jedem Falle nachweisbar. Doch war in den Versuchen 43 und 65 die Tendenz zur Erhöhung des Gesammttonus grösser als die Neigung, ergiebige Pendelbewegungen hervorzurufen. Um die letzteren Bewegungen zu steigern, scheinen mehrfache kleinere Gaben wirksamer zu sein. Dagegen war im Versuche 38 bei einem Dünndarmstücke, das gar keine Spontanbewegung mehr zeigte, auch auf mechanischen Reiz kaum reagirte, durch 0,5 mg Arekolin eine Belebung der Darmthätigkeit zu rhythmischen Bewegungen wieder zu erreichen. Es erfolgte dabei hier nur eine Andeutung der Tonussteigerung (Fig. 31a).

Bringt man den Darm unter anormale äussere Verhältnisse, Erkältung, Erstickung, [die nach Magnus[1]) die Bewegungen verlangsamen, bezw. den Tonus erschlaffen lassen] — Versuche 28, 29, 70 bezw. 27, 45 —, so ändert das die Wirkung des Arekolins auf die Darmbewegung im Principe nicht. Sowohl der abgekühlte wie der erstickende Darm sprechen auf Arekolin prompt an (Fig. 11 auf 28,5° abgekühlter Dünndarm; Fig. 10 Dünndarm nach ca. 30 Minuten langer Sauerstoffentziehung). Doch ist hier die Beobachtung zu machen, dass der Effect auf den Tonus der constantere und grössere ist, freilich ohne die Dauerwirkung (Fig. 10), die unter normalen Verhältnissen als Regel gilt. Den Rhythmus und die Excursionsgrösse der kleinwelligen Bewegungen vermag das Arekolin unter diesen abnormen Umständen nicht so zu steigern wie in der Norm (Fig. 11). Die hemmende Wirkung der längeren Sauerstoffentziehung und der Kälte ist offenbar zu gross, als dass der Arekolinreiz die kleinwelligen Bewegungen längere Zeit in lebhafterem Rhythmus erhalten könnte.

I. 1b. Die Ringmusculatur in der intacten Dünndarmschlinge braucht zur messbaren Steigerung ihrer automatischen Bewegungen grössere Arekolinmengen als die Längsmusculatur. Noch bei 0,3 mg findet man bei dem zur Ringmuskelschreibung eingespannten Darmstücke lediglich eine Steigerung der Bewegungen in normalem Typus ohne Tonuserhöhung. Allmählich nimmt dann die kleine Pendelwelle ab und es herrscht die einfache Contractionswelle von längerer Dauer vor (Vers. 23). Auch auf grössere Dosen (bis 0,6 mg hin) kommt im Wesentlichen eine Verstärkung der Darmbewegung unter strenger Beibehaltung ihres physiologischen Typus — Tonusschwankungen mit aufsitzenden kleinen Pendelbewegungen — zur Beobachtung. Allerdings erfolgen die Schwankungen dabei in schnellerem Rhythmus als zuvor. Daneben tritt dann ein ganz allmählicher Anstieg des Gesammttonus ein (Vers. 26).

Es ist beachtenswerth, dass die normale (nicht isolirte) Ringmusculatur zur Erregung stärkerer Arekolindosen bedarf als die Längs-

1) s. o. S. 582. I. Mittlg. S. 142 u. 136.



musculatur und auf den Arekolinreiz weniger mit einer Veränderung des Tonus als mit einer Steigerung der Bewegungen in ihrer physiologischen Form antwortet.

I. 2. Auf den Dickdarm wirkt das Arekolin mindestens ebenso stark als auf den Dünndarm. Auf 0,025 mg sprach der Dickdarm lebhafter an (Vers. 63) als der Dünndarm. Mit 0,25 mg wurden eine sehr starke Steigerung des Gesammttonus und recht ergiebige Contractionswellen erzielt, die noch nach 45 Minuten ziemlich lebhaft waren (Vers. 60, Fig. 12a, b).

II. 1. Die Wirkung des Arekolins auf die isolirte Längsmusculatur (abgezogene Längsmuskelstreifen) ist ungefähr ebenso stark wie auf die nicht isolirte. Schon 0,05 und 0,1 mg steigern den Tonus merklich, jedoch nur für etwa 10 Minuten Dauer, verstärken darauf aber die Intensität der rhythmischen Bewegungen und die Schnelligkeit des Rhythmus (Vers. 44 und 53, Fig. 13). Ein Längsmuskelstreifen, der keine Eigenbewegung mehr zeigte, reagirte auf 0,5 mg Arekolin durch eine Steigerung des Gesammttonus mit Verkürzung des Präparates um die Hälfte seiner Länge und Erzeugung von rhythmischen Pendelbewegungen (Vers. 56).

II. 2 u. 3. Auf Darmstücke (sogenannte Darmplatten), von denen die Schleimhaut abgezogen und mit dieser der Meissner'sche Nervenplexus entfernt ist, zeigt das Arekolin in Beziehung auf Tonus und rhythmische Bewegung der Längs- wie der Ringmusculatur dieselbe erregende Wirkung, wie gegenüber den intacten Darmschlingen (Vers. 19 und 52; Fig. 14).

Das Arekolin wirkt also an allen den Auerbach'schen Plexus enthaltenden Präparaten des Katzendarmes — „plexushaltige Präparate" Magnus[1]) — in einer ähnlichen Weise, wie es die anderen Darmerregungsmittel, Physostigmin, Pilocarpin, Muscarin thun. Es ruft ähnliche Bewegungsänderungen an diesem Darme hervor, wie sie Magnus[2]) und bezüglich des Physostigmins auch Unger[3]) graphisch aufgenommen und veröffentlicht haben.

III. Ich habe ferner versucht, Präparate aus der Darmwand nach der Magnusschen Methodik[4]) plexusfrei herzustellen. Diese Präparate wurden in 14 Versuchen (13, 15, 16, 17, 21, 22, 40, 58, 62, 67, 68, 71, 72, 74) benutzt. Ausser den Präparaten 15 und 16 wurden sie sämmtlich an der von der Längsmusculatur befreiten Fläche mit Argentum nitricum touchirt.

Bei den 8 isolirten Ringmuskelpräparaten in den Versuchen 21, 40, 58, 62, 67, 71, 72, 74 löste das Arekolin Dauercontractionen ohne Rhythmicität aus, die oft plötzlich, bisweilen allmählich, ohne dass der Anfang sich markirte, eintraten. Doch bedurfte es zur Auslösung dieser

1) s. o. S. 582. V. Mittlg. S. 3.

2) s. o. S. 582. V. Mittlg. S. 21 ff.

3) Unger, Beiträge zur Kenntniss der Wirkungsweise des Atropins und Physostigmins auf den Dünndarm von Katzen. Pflüger's Arch. Bd. 119. S. 373. 1907.

4) s. o. S. 582. V. Mittlg. S. 8 und 9.



tetanischen Muskelverkürzung grösserer Arekolinmengen — über 0,5 mg (Fig. 15a, b, 16, 17). In dem Versuche 68 (Fig. 18) entstand auf Arekolinreiz ausser der Dauercontraction auch eine rhythmische kleinwellige Bewegung. Bei der Nachmusterung dieses Präparates wurden an der Mesenterialansatzstelle der Darmwand noch winzige Reste von Längsmusculatur gefunden, wodurch die geringe Andeutung der Rhythmicität wohl ihre Erklärung findet. Das Präparat registrirte übrigens auch vor der Arekolinzufuhr einige kleinwellige Bewegungen. Wenn die Isolirung der Ringmusculatur so gelungen war, dass spontan keine rhythmischen Bewegungen — auch nicht einmal andeutungsweise trotz mechanischer Reizung — sich zeigten, so brachte Arekolin nur glatte Contraction (Erhöhung des Tonus) hervor.

In 3 Fällen -- Versuche 13, 17, 22 — löste das Arekolin an den (auf mechanischen Reiz kaum merkbar reagirenden) Präparaten der isolirten Ringmuskulatur keine Erregung aus. Ich bin geneigt, diese Erscheinung einer Tiefenwirkung des Höllensteins und einer dadurch bedingten Beeinträchtigung der Contractilität des Muskels zuzuschreiben. Als ich in den späteren Versuchen solche Präparate aus besonders dickwandigen Darmstücken herstellte, behielten sie durchweg eine grössere Erregbarkeit dem mechanischen Reize gegenüber und sprachen auf Arekolinreiz gut an. Das negative Ergebniss dieser 3 Versuche kann daher das positive obiger 8 nicht erschüttern.

Bei den an der äusseren Fläche nicht mit Silbernitrat vorbehandelten isolirten Ringmuskelpräparaten blieb eine Andeutung der Rhythmicität erhalten (Vers. 15, 16); die Entfernung des Plexus war demnach nicht ganz gelungen.

IV. Auf die isolirte Schleimhaut und Submucosa (Muscularis mucosae und Meissner'schen Plexus enthaltend), die nach meinen Erfahrungen in Uebereinstimmung mit denen von Magnus[1]) spontan keine Contractionen zeigen, wirkt Arekolin schon in mittleren Dosen (0,5 mg und mehr) durch Auslösung einer glatten Dauercontraction der Mucularis mucosae (Vers. 61, Fig. 19). Grosse Dosen (1 bis 5 mg) bewirken starke Verkürzung des Schleimhautstückes (ein 5,5 cm langes Stück contrahirte sich um 2 cm; Vers. 73, Fig. 20).

Das Arekolin wirkt nach diesen Feststellungen erregend und zwar

1. die Rhythmicität verstärkend und tonussteigernd auf
   a) die intacten Darmschlingen (Dünn- wie Dickdarm),
   b) Präparate, die nur den Auerbach'schen Plexus enthalten
      α) in Verbindung mit Längs- und Ringmusculatur,
      β) nur in Verbindung mit der Längsmusculatur;
2. eine glatte Dauercontraction auslösend auf
   a) den plexusfreien Ringmuskel,
   b) Präparate, die nur den Meissner'schen Plexus in Verbindung mit der Muscularis mucosae enthalten.

1) s. o. S. 582. II. Mittlg. S. 356.



Das Gift greift demnach sicher peripher vom Auerbachplexus an; und diese periphere Angriffssphäre des Arekolins reicht bis in die Schleimhaut hinein, denn auch die Muscularis mucosae spricht auf den Arekolinreiz an. Ob das Gift ausser diesen peripheren Angriffsorten auch noch den Auerbach'schen Plexus beeinflusst, lässt sich bei der gewählten Methodik nicht entscheiden.

Wenn wir uns überlegen, wie der durch praktische Erfahrung erwiesene Nutzen des Arekolins bei Darmaffectionen auf die in unseren Versuchen erkannten Wirkungen des Arekolins zurückgeführt werden kann, so ist Folgendes zu berücksichtigen.

Vorerst erfüllen nach Bayliss und Starling[1]) die automatischen Pendelbewegungen die Aufgabe, durch regelmässige rhythmische Segmentirung (rhythmic segmentations Cannon) ein Hin- und Herwogen der flüssigen und ein gründliches Durchmischen und Durchkneten der festen und breiigen Darminhaltmassen mit den Verdauungssäften zu bewirken. Diese Aufgabe der rhythmischen Pendelbewegung wird — wie unsere Untersuchungen durchweg zeigen — durch kleinste bis mittlere Arekolingaben in Folge Steigerung der Bewegungsenergie und Bewegungsgrösse wirksam gefördert, durch grössere Arekolinmengen aber beeinträchtigt und durch grosse fast ganz aufgehoben.

Ferner und hauptsächlich kommt Folgendes in Betracht: Die Magnus'sche Methode, wie wir sie anwandten, erlaubt zwar nicht unmittelbar eine Verstärkung der Peristaltik zu erkennen. Doch lässt sich wohl ohne Weiteres schliessen, dass eine so lebhafte Förderung der einzelnen Darmbewegungen auch die Peristaltik steigern wird. Zu denken wäre hier vor Allem auch an eine positive Beeinflussung des „localen Doppelreflexes“ (Bayliss und Starling) durch das Anwachsen des Innendruckes, das wohl eine Folge der Tonussteigerung sein dürfte. Welche Werthe diese Druckschwankungen bezw. Drucksteigerungen unter den verschiedenen Verhältnissen erreichen können, muss weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. Dass diese Werthe nicht immer gleich, auch nicht immer der Grösse der Arekolingabe parallel laufen, ist bereits oben erwähnt. Ausser der Höhe der Arekolindosis wird unter sonst gleichen Verhältnissen wahrscheinlich auch der Tonus, in dem sich der Darm vor Eintritt der Giftwirkung befand und die vitale Energie mit eine Rolle spielen. Dass die im Allgemeinen mit der Grösse der Arekolindosis steigende Starrheit solche Werthe annehmen kann, dass der Darm in seiner tetanischen Contraction zur Auslösung des peristaltischen Doppelreflexes überhaupt nicht mehr befähigt ist, lässt sich wohl vermuthen, da nach grossen Arekolingaben die Erregbarkeit gegen den Kochsalz- und mechanischen Reiz gesunken ist. Bewiesen ist es natürlich nicht. Aber es würde hierdurch die Beobachtung, dass grosse oder grösseste Dosen Arekolin keinen defäcirenden Effect haben, ihre Erklärung finden.

1) Starling, Stand d. Kenntnisse über die Bewegungen u. die Innervation des Darmkanals. In Asher-Spiro, Ergebn. d. Physiol. I. Jahrg. 2. Abth. S. 356. 1902. — O. Cohnheim, in Nagel's Handbuch d. Physiol. d. Menschen. II. Bd. S. 603. 1907.

Das Arekolinbromhydrat ist als ein sehr haltbares Präparat zu bezeichnen.

Mehrjähriges — etwa $4^1/_2$ Jahre langes — Lagern in zugeschmolzenen Glasröhrchen beeinträchtigt, wie die Versuche 46, 64 (Fig. 4a), 69 bewiesen haben, die pharmakodynamische Wirkung des Giftes nicht. (Der Versuch 66 kann nicht dagegen sprechen, da auch frisches Arecolinum hydrobromicum Merck an diesem Darmpräparate keine bessere Wirkung erzielte und mit demselben alten Arekolinsalze an einer anderen Darmschlinge in Versuch 69 eine Erregung in typischer Form erzielt wurde.)

Nicht so gut wie in Substanz lässt sich das Arekolin in Lösung aufbewahren. So konnte ich schon nach 4 Wochen bei einer — allerdings nicht sterilisirten — wässerigen Lösung eine erhebliche Abnahme der Wirkung constatiren (Vers. 75) —. Das Sterilisiren vermindert die Wirksamkeit nicht (Vers. 65).

Antagonismus zwischen Arekolin und Atropin.

In Hinsicht darauf, dass das Arekolin sowohl auf die intacte Darmwand, die plexusfreien Präparate und auch auf die Muscularis mucosae wirkt, war es interessant zu sehen, wie seine Wirkung durch Atropin modificirt werde.

Schon Marmé[1]) ermittelte das Atropin als wirksamstes Gegengift gegen das Arekolin. Nach Ipogorski-Lenkewitsch[2]) ist beim Pferde, um die Wirkung einer (therapeutischen) Arekolindosis von 0,05 bis 0,1 g zu coupiren, die Einspritzung von 0,05 g Atropin und bei (toxischen) Arekolindosen von 0,2 bis 0,6 g eine solche von 0,08 bis 0,1 g Atropin nothwendig. Coenders[3]) sagt, dass selbst eine sehr starke Arekolinwirkung durch Atropin in wenigen Minuten vollständig gehemmt bezw. aufgehoben werden kann. Nach Meier's[4]) Experimenten hebt das Atropin die Arekolin-Bradykardie bis zu einem gewissen Grade auf, wobei es gleichgiltig ist, ob das Atropin vor oder nach dem Arekolin angewendet wird. Fish[5]) bezeichnet das Atropin als ein wirksames Antidot gegen das Arekolin und empfiehlt, um die Wirkung des letzteren auf Herz und Lunge aufzuheben, für die Veterinärpraxis, der Arekolininjection bei Kolik u. s. w. eine schwache Atropininjection folgen zu lassen.

Die Versuche 1, 2, 12, 19, 30, 54, 55, 56 und 62 dienten dazu, um die Wirkung des Atropins auf den arekolinisirten Darm, die Versuche 1, 2, 57, 59, um die Wirkung des Arekolins auf den atropinisirten Darm zu erforschen. Alle Versuche haben gleichmässig die antidotische Eigenschaft des Atropins dem Arekolin gegenüber erwiesen. Das Atropin hebt die erregende Darmwirkung ausnahmslos auf, indem es schon in einer Dosis von 0,1 mg nach 1 mg Arekolin den gesteigerten Tonus prompt herabsetzt und sofort jede Einzelbewegung des Darmes sistirt.

1) s. o. S. 577.
2) s. o. S. 579.
3) s. o. S. 579.
4) s. o. S. 580.
5) s. o. S. 580.



Es kann sogar in minimalen, den normalen Darm nicht lähmenden Mengen (0,1 bis 0,5 mg in 2000 ccm Ringer'scher Flüssigkeit) auch maximale Contractionszustände des arekolinerregten Darmes beseitigen. Der Tonusabfall des arekolinisirten Darmes nach Atropin setzt plötzlich ein und geht dann meist terrassenförmig weiter (Vers. 12; Fig. 8c). Gewöhnlich kehrt der Tonus in Folge der Atropinwirkung auf die vor der Arekolinerregung bestandene Höhe zurück und zwar in wenigen Minuten, doch ist in einzelnen Fällen ein Absinken des Tonus auf die Höhe der Normalperiode auch durch starke Atropinzufuhr nicht zu erreichen gewesen (Vers. 56; Fig. 21). Ein spontanes Wiedererscheinen der durch Atropin sistirten kleinen Darmbewegung habe ich bei meinen Versuchen nicht gesehen; nur wenn neuerdings eine grössere Menge Arekolin zugesetzt wurde, traten wieder rhythmische Bewegungen auf. Zur Auslösung dieses antagonistischen Effectes des Atropins dem Arekolin gegenüber bedarf es der Anwesenheit der Gangliencentren nicht. Auch beim plexusfreien Präparate wird die durch (2 mg) Arekolin bewirkte Dauercontraction durch (1 mg) Atropin in wenigen Minuten in allmählichem Abstieg beseitigt (Vers. 62; Fig. 16).

Giebt man erst Atropin und dann Arekolin, so ist die Wirkung des letzteren ganz aufgehoben oder bedeutend beeinträchtigt. Die an den intacten Darmschlingen als unbedingt wirksam erprobten Arekolindosen sind für den mit Atropin vorbehandelten Darm ganz wirkungslos. Nur sehr grosse Mengen Arekolin vermögen nach vorheriger Verabreichung von Atropin (auch in noch nicht lähmenden Dosen) eine Wirkung auszuüben und auch dann ist die Darmerregung nur sehr gering. Ich führe hierfür folgende Versuche an:

Im Versuche 57 (Fig. 22a, b) wirkten nach den stufenweise verabfolgten 5 mg Atropin, die den Tonus des Dünndarmstückes in der Höhe des vorher erreichten Maximums feststellten, die Pendelbewegungen aber nicht beeinflussten, 0,5 mg Arekolin — eine sonst ausgezeichnet wirksame Dosis —, 1 Stunde 20 Min. nach der ersten Atropingabe verabreicht, gar nicht. Erst weitere 4,5 mg Arekolin — eine sonst heftige Contraction von fast tetanischem Charakter auslösende Menge — vermochten eine gewisse schwache Erregung hervorzubringen, indem sie auf der Basis des gleichbleibenden Gesammttonus wieder Tonusschwankungen mit etwas verstärkten Pendelbewegungen hervorriefen.

Nach 0,1 mg Atropin, welche im Versuche 59 (Fig. 23) den Tonus des Längsmuskelstreifens allmählich auf einer bestimmten Höhe regelten, sonst das Präparat aber unbeeinflusst liessen[1]), hatten 0,5 mg Arekolin, nach 15 Minuten verabreicht, keine Wirkung. Erst weitere 2 mg dieses Mittels hatten eine auch dann nur geringe Steigerung des Tonus ohne eine Verstärkung der Pendelbewegungen zur Folge.

1) In diesem und dem vorhergehenden Versuche (57) hatte das Atropin die geschilderte Wirkung, die — wie ersichtlich — durchaus den Angaben von Magnus — s. o. S. 582 V. Mittlg. S. 10, VII. Mittlg. S. 97 — entspricht und im Gegensatz zu den früheren Unger's — s. o. S. 592 — steht. Weshalb Unger in seiner im hiesigen Institute gefertigten Arbeit zu so abweichendem Resultate gekommen ist, lässt sich jetzt nicht mehr feststellen.



Wirken auf den Darm lähmende Atropinmengen ein, so ist auch durch grosse Arekolindosen keine Belebung der Darmbewegungen zu ererzielen. Im Versuche 2 blieben 75 mg Arekolin 25 mg Atropin gegenüber wirkungslos, während im Versuche 1 20 mg Arekolin gegenüber 5 mg Atropin eine schwache Bewegung des Darmes auslösten.

Danach lässt sich das antagonistische Verhältniss zwischen Arekolin und Atropin folgendermaassen präcisiren:

Das Atropin hebt schon in minimalen, den normalen Darm nicht lähmenden Mengen jede Bewegungserregung des Arekolins am isolirten überlebenden Katzendarme auf. Die Energiegrösse der vorherigen Arekolinerregung ist dabei belanglos.

Das Atropin schwächt auch in minimalen, nicht lähmenden Dosen die Wirksamkeit nachher verabreichten Arekolins dergestalt, dass nur sehr grosse Mengen des letzteren einen beschränkten erregenden Effect haben. An dem durch Atropin vollständig gelähmten Darme lässt sich auch durch grösseste Arekolinmengen keine Bewegungen auslösende Wirkung erzielen.

Eine Atropininjection nach Fish' Vorschlage zur Abwehr der Herzwirkung des Arekolins dürfte also wohl auch den Effect des letzteren auf die Darmbewegung annulliren.

Einfluss des Morphins auf die Arekolinwirkung.

Zur Klarlegung der Wirksamkeit des Morphins auf den durch Arekolin erregten Darm und andererseits des Ablaufes der Arekolinwirkung nach vorheriger Verabreichung von Morphin wurden die Versuche 6, 9, 11, 12, 18, 19, 24, 27, 28, 30 bis 33, bzw. 20, 25 und 29 angestellt.

Eine Beeinflussung der normalen automatischen Bewegung des isolirten überlebenden Katzendarmes durch Morphin in Mengen von 0,1 bis 0,2 g auf 2000 ccm Ringer'scher Flüssigkeit konnte [in Uebereinstimmung mit Magnus[1]), der bei entsprechenden Dosen ebenfalls keine Wirkung sah] ebensowenig festgestellt werden, wie eine Beeinträchtigung der Wirkung von 0,5 mg Arekolin durch die vorherige Application jener Morphinmengen — Versuche 20, 25 (Fig. 24a, b), 29. In den Versuchen 20 und 25 unterschied sich die durch 0,5 mg Arekolin erzeugte Veränderung in den Bewegungen einer Darmschlinge, auf die 15 Minuten vorher 0,1 bezw. 0,2 g Morphin eingewirkt hatten, weder in dem prompten Eintritte der ersten Contraction, noch in der Steigerung und Festigkeit des Gesammttonus, noch in Zahl, Excursionsgrad und Modus der Bewegungen von dem Typus der sonst gesehenen Arekolinwirkung. Bei einem bis 30° abgekühlten Dünndarmstücke in Versuch 29 wirkten 0,5 mg Arekolin auch nach 0,4 g Morphin erregend.

Auch wenn Morphin nach Arekolin gegeben wurde, war eine Ruhigstellung der Darmbewegungen selbst durch sehr grosse Dosen nicht

1) Magnus, Die stopfende Wirkung des Morphins. Pflüger's Archiv. I. Mitth. Bd. 115. S. 316. 1906. II. Mitth. Bd. 122. S. 210. 1908.



zu erzielen. Im Versuche 19 (Fig. 14a, b) waren 0,3 g Morphin, im Versuche 32 (Fig. 25) sogar 1,3 g Morphin gegenüber 1 mg Arekolin wirkungslos. Dagegen legten einzelne Versuche — 11, 24 (Fig. 7a, b), 27, 31—33 — die Vermuthung nahe, als ob das Morphin im Stande sei, an dem arekolinisirten Darme besondere Erschlaffungsphasen auszulösen oder mindestens solche zu vermehren und zu verstärken und so eine Lockerung des erhöhten starren Arekolintonus und dadurch eine Entstehung von Tonusschwankungen zu bewirken. [Die Morphinmengen sind dabei meist so gross — über 0,4 g hinaus —, dass sie für die practische Verwendung gar nicht in Betracht kämen, beträgt doch nach Guinard[1]) die mittlere toxische Dosis des Morphins für die Katze 40 mg pro Kilogramm Körpergewicht, während nach Fröhner[2]) 0,04 g Morphin sogar schon eine alte Katze tödten können.] Diesen Erscheinungen im Ablaufe der Darmbewegungen ist jedoch meines Erachtens eine einwandfreie Beziehung zum Morphin nicht zuzuschreiben, da die Erschlaffungsausschläge theilweise erst beobachtet wurden, wenn die Arekolinerregung nach mehr als einstündiger Dauer schon eine Neigung zum Abklingen hatte (Versuch 11, 24), theilweise gerade in jener Phase auftraten, in der die oben erwähnten Erschlaffungen auf die durch Arekolin ausgelöste erste starke Contraction zu folgen pflegen (Versuch 31, 32). Dazu kommt, dass sich in einer ebenso grossen Zahl der Versuche (12, 19, 20, 25, 28, 30) das Morphin den Bewegungen des arekolinerregten Darmes gegenüber absolut indifferent verhielt. Im Versuche 20 waren der Ringer'schen Flüssigkeit 0,5 mg Arekolin und staffelweise 0,7 g Morphin zugesetzt: die Arekolinerregung spielte sich dabei ganz typisch ab. Es trat weder eine Abnahme des gesteigerten Tonus, noch traten Erschlaffungen ein. Nur war in diesem Versuche, ebenso wie in den Versuchen 6, 9, 18 zeitlich nach der ersten der Arekolinerregung folgenden Morphingabe eine Abnahme in den Excursionen der Darmbewegungen zu beobachten. Aber diese sich allmählich einstellende Abnahme in der Höhe der Ausschläge 1 bis $1^1/_2$ Stunden nach der Arekolinverabreichung lässt sich ungezwungen mit dem immer zu constatirenden, wohl auf eine Ermüdung des Darmes zurückzuführenden Nachlassen der erregenden Wirkung des Arekolins in Zusammenhang bringen. Im Versuche 28 zeigte die Curve der durch 0,2 mg Arekolin erregten Darmschlinge zeitlich nach der Verabreichung von 0,2 g Morphin bei gleichbleibendem Tonus sogar eine Verstärkung der Pendelbewegungen.

Dem Morphin ist demnach keine Einwirkung auf den Grad und den Ablauf der Arekolinerregung am überlebenden isolirten Katzendarme zuzuschreiben.

Von der Anwendung des Morphins bei den mit Arekolin behandelten kolikkranken Pferden, wie sie Blumenfeld[3]) zur Milderung der Schmerzen empfiehlt, wäre also eine Beeinträchtigung der Darmautomatie wohl nicht zu besorgen.

1) Cit. nach Kobert, s. o. S. 578 (Anmerk. 2). S. 972.

2) Fröhner, Arzneimittellehre für Thierärzte. 7. Aufl. S. 75. 1906.

3) S. o. S. 581 (Anmerk. 8).

Beziehungen zwischen Arekolin und Extractum Opii in ihren Wirkungen auf die Darmbewegung.

Wir sind gewohnt, die Darmwirkung des Opiums im Wesentlichen auf den Gehalt an Morphin zu beziehen. Nun haben wir aber gesehen, dass Morphin — wie ja nach den Magnus'schen[1]) Versuchen zu erwarten war — keine Wirkung auf den arekolinisirten Katzendarm besitzt und in Folge dessen wäre vom Opium von vornherein nichts anderes zu erwarten. Trotzdem habe ich noch — in 15 Versuchen (34 bis 42, 44, 47 bis 49, 51, 53 und 60) — geprüft, ob sich durch Opium eine Aenderung der Arekolinwirkung erzielen lässt. Ich habe zu diesen Versuchen Extractum Opii benutzt. Die zum Versuche gebrauchte Menge wurde jedesmal in 25 ccm Wasser unter Schütteln gelöst, auf die Temperatur der Ringerlösung erwärmt und dann zu dieser hinzugegossen.

Ueber den Einfluss des Opiumextractes auf den isolirten normalen Darm existiren keine Versuche[2]). Ich habe deshalb einige Versuche an überlebenden nach Magnus befestigten Darmschlingen angestellt.

In zwei meiner Versuche riefen kleine Dosen des Opiumextractes gewisse, wohl als Abänderung der Normalthätigkeit zu deutende Erscheinungen hervor. In dem einen Versuche (48) hatten 0,05 g Extractum Opii eine sehr deutliche Erregung mit Tonussteigerung und zunächst guten, dann nachlassenden Pendelbewegungen zur Folge. In einem anderen Versuche (37; Fig. 26a) lösten 0,2 g lange Tonusschwankungen und Pendelbewegungen mit theilweise recht ergiebigen Verkürzungsausschlägen und grossen Erschlaffungspausen in dem nicht gesteigerten Gesammttonus aus.

In 7 Versuchen (36, 39, Fig. 27a; 41, 42, Fig. 28a, b; 47, Fig. 29a, b; 49, 51, Fig. 30a, b) habe ich nach geeigneten grösseren Dosen (siehe weiter unten) Opiumextract eine ausgesprochene Ruhigstellung des normalen Darmes in Beziehung auf die Tonusschwankungen gesehen. Diese werden kürzer, in ihren Ausschlägen kleiner und können schliesslich ganz verschwinden. Der Gesammttonus wird dadurch gleichmässiger, er ordnet sich und zwar im Allgemeinen so, wie er im Mittel vorher war. Nur im Versuche 42 (Fig. 28), wo der Tonus vorher spontan aus nicht erkennbarer Ursache gestiegen war, wurde nach der Opiumzufuhr eine Erschlaffung beobachtet. Nie sah ich eine Tonussteigerung. (Man kann im Gegentheil vor der Tonusregulirung oft grosse Erschlaffungsausschläge sehen.) Die kleinwelligen Contractionen spielen sich auf der Basis des geordneten Tonus in einer regelmässigen Folge ab. Die Regularisirung der Darmbewegungen durch Ordnung des Tonus und des Rhythmus betrachte ich als das Charakteristische der Opiumextractwirkung.

Bei stark erregtem Darme und relativ kleinen Dosen treten diese Wirkungen allerdings erst langsam in die Erscheinung. Mit steigender Dosis erleidet der Gesammttonus gegen vorher keine Veränderung, wohl

1) S. o. S. 597 (Anmerk. 1). II. Mitth. 232.

2) An lebenden Katzen konnte Magnus [s. o. S. 597 (Anmerk. 1) II. Mitth. S. 245] durch 2,5 ccm Opiumtinctur keine Ruhigstellung des Darmes erzielen.

aber erfahren die regularisirten Pendelbewegungen bei grossen Dosen eine deutliche Abnahme ihrer Verkürzungsgrösse. Je grösser die Dosis ist, desto schneller und auffälliger ist die Wirkung. Eine grosse Dosis hat eine promptere Wirkung als zwei kleinere, in Abständen verabfolgte.

Bei diesen Versuchen wurden 2 Präparate von Extractum Opii verwendet: ein etwa 1 Jahr altes (nur in den Versuchen 34 bis 36) und ein frisches. Das frische Präparat erwies sich wirksamer als das alte. Ob wirklich das Alter des Extractes dabei die bestimmende Rolle spielte, ist bei der innerhalb gewisser Grenzen inconstanten Zusammensetzung dieser Opiumpräparate nicht ohne Weiteres zu entscheiden. Um eine sicher beruhigende Wirkung zu erzielen, waren mindestens 0,4 g des alten Präparates (auf 2000 ccm Ringer'scher Flüssigkeit) nothwendig (Vers. 36), während eine solche Wirkung schon bei 0,2 g des frischen mehrfach festgestellt werden konnte, z. B. Versuch 39. 0,4 g des letzteren stellten den Darm langsam völlig ruhig (Vers. 42, Fig. 28a, b).

Die Arekolinwirkung wird durch vorher in geeigneter Menge verabreichtes Extractum Opii wesentlich beeinträchtigt (Vers. 35, 36, 37, Fig. 26a, b; 39, Fig. 27a, b; 41, 42, Fig. 28b; 47, Fig. 29a, b; 51, Fig. 30b). Während am normalen Darme die Arekolinwirkung (bei einer Dosis von etwa 0,5 mg) gerade zu Anfang am stärksten ist (wie man besonders an der oben beschriebenen „Nase“ der Curve erkennen kann), stieg in Versuch 47 (Fig. 29b) nach der 30 Minuten vorher erfolgten Einwirkung von 0,1 g Extractum Opii auf diese Arekolingabe der Tonus nur allmählich zu einer immer kürzer werdenden Spannung an. Ferner blieb die Steigerung des Tonus bei grösseren Arekolingaben weit hinter den Verkürzungsgraden zurück, die der normale Darm bei seinen Contractionen vorher gezeigt hatte.

0,5 mg Arekolin erwiesen sich nach 0,4 g Extractum Opii in den Versuchen 35 und 42 (Fig. 28b) wirkungslos, 0,4 mg Arekolin nach 0,4 g Extractum Opii steigerten in Versuch 39 lediglich den Gesammttonus. Zur Wiedererweckung der durch grosse Opiumdosen vollständig ruhiggestellten Darmbewegung reichen solche Arekolinmengen nicht aus. Dazu sind sehr grosse nöthig wie in Versuch 38 (Fig. 31d). 2,5 mg Arekolin nach 0,5 g Extractum Opii (frisches Präparat) bewirkten hier keine Steigerung des Tonus, riefen aber die durch Opium ruhig gestellte Darmbewegung in altem Typus und regem Rhythmus wieder hervor.

Lässt man umgekehrt Opium in geeigneten Mengen auf den arekolinisirten Darm einwirken, so ist auch hier eine Beruhigung stets nachzuweisen (Vers. 34, 35, 37, 38, 39, 53, 60, 63). Die Wirkung tritt ebenfalls langsam und allmählich ein.

Im Einzelnen waren hierbei folgende Erscheinungen fast constant: Eine nicht zur Ruhigstellung des Darmes ausreichende Dosis Extractum Opii, z. B. 0,2—0,3 g des alten Präparates, lässt zunächst den gesteigerten Arekolintonus lockerer werden. (Zeitweise sieht man diesem Erschlaffungszustande grössere Contractionswellen folgen.) Dann nehmen die Contractionen an Häufigkeit, Länge und Höhe immer mehr ab, und der Tonus bekommt sinkende Tendenz (Vers. 34, Fig. 5a, b, c; 35, 37, Fig. 26c). 0,15 g Extractum Opii des frischen Präparates er-



zielten bei einer durch 0,25 mg Arekolin erregten Dickdarmschlinge in Bruchtheilen einer Minute eine völlige Ruhigstellung der Bewegungen mit allmählichem Tonusabfalle (Versuch 60, Fig. 12b). 0,5 g Extractum Opii stellten nach 0,5 mg Arekolin ein Dünndarmstück in seinen Bewegungen ruhig, ohne den Tonus zu verändern (Vers. 38; Fig. 31b, c, d). Aehnliche Wirkungen wurden in den Versuchen 37 und 39 erzielt. Die durch 0,05 mg Arekolin hervorgerufene und durch 50 mg Codein[1]) noch gesteigerte Erregung der rhythmischen Bewegungen eines Längsmuskelstreifens wurde in Vers. 53 durch 0,2 g Extractum Opii in noch nicht 2 Minuten ruhig gestellt (Fig. 13). Auch an einem durch Arekolin in tetanische Contraction versetzten plexusfreien Präparate liess sich die bewegungshemmende Wirkung des Opiumextractes feststellen (Vers. 40).

Ueber die Einwirkungen des Extractum Opii auf die automatischen Bewegungen des überlebenden Katzendarmes und die wechselseitigen Beziehungen zwischen Opiumextract und Arekolin in dieser Richtung haben meine Versuche also als Resultat ergeben:

Das Opiumextract kann in kleinen Dosen den normalen Darm vielleicht erregen. In geeignet grossen Mengen stellt es die automatische Bewegung des normalen Darmes ruhig derart, dass die Tonusschwankungen aufhören und der Darm bei gleichbleibendem (geordnetem) Tonus kleine Pendelbewegungen von kurzer Wellenlänge und auffallend regelmässiger Folge (regularisirte Bewegungen) ausführt.

Die Wirkung des Arekolins auf den durch Verabreichung von Extractum Opii beeinflussten Darm ist in ihrer Energie bedeutend beschränkt und nur bei Verwendung relativ sehr grosser Dosen des Alkaloids von wesentlichem Erfolge.

Der arekolinisirte Darm (Dünn- wie Dickdarm) kann durch geeignete Mengen Opiumextract (etwa 0,5 g in 2000 ccm Ringer'scher Flüssigkeit) völlig ruhig gestellt werden.

Für die mannigfachen Anregungen und Unterstützungen, die mir bei dieser Arbeit durch die Herren Geheimrath Professor Dr. Filehne und Professor Dr. Biberfeld zu Theil geworden sind, ist es mir ein Bedürfniss, auch an dieser Stelle verbindlichsten Dank zu sagen.

1) Das Codein haben wir angewendet, weil aus der Verschiedenheit der durch Morphin und Opium erzielten Resultate sich die Aufgabe darbot, nachzusehen, welcher Bestandtheil hierfür verantwortlich zu machen ist. Die in dieser Richtung angestellten Versuche sind noch zu keinem Abschlusse gelangt.

Tabellarische Uebersicht über die Versuche am überlebenden isolirten Katzendarme

vergl. die folgenden Seiten.



Tabellarische Uebersicht über die Versuche am überlebenden isolirten Katzendarme.

Nummer des Versuchs	Körpergewicht der Katze, Zeit d. Tödtung	Präparat, Temperatur der Ringerlösung	Eingriff	Wirkung
1	1800 g 9 h 30	Intaktes Dünndarmstück [1]), Längsmuskelschreibung, 38 °	10 h 15 : 10 mg Arekolin	Dauercontraction. Pendelbewegungen nur andeutungsweise.
			10 h 23 : + 5 mg Atropin	Tonusabfall, Ruhe.
			10 h 28 : + 10 mg Arekolin	Schwache Pendelbewegungen.
			10 h 34 : + 25 mg Atropin	Lähmung.
2	do.	do. 38°	10 h 55 : 5 mg Arekolin	Dauercontraction ohne Pendelbewegungen. Gesammttonus bleibt auf der Höhe der grössten Verkürzung.
			11 h 0 : + 25 mg Atropin	Tonusabfall.
			11 h 4 : + 20 + 50 mg Arek.	Ohne Wirkung.
3	do.	do. 38 °	11 h 27 : + 0,5 mg Arekolin	Tonuszunahme. Verstärkung der Pendelbewegungen.
			11 h 31 : + 1 mg Arekolin	Tonus nicht höher, aber starrer; kleinwellige Bewegung hört allmählich auf.
			11 h 35 : + 5 mg Arekolin	Dauercontraction ohne Rhythmicität.
4	1650 g 2 h 25	do. 38,8 °	3 h 46 : 0,5 mg Arekolin	Nach $^1/_2$ Min. Tonuszunahme (höchster Grad der Verkürzung in $^1/_2$ Min. erreicht), Steigerung der Pendelbewegungen (4—8 Sek. Länge, 1—2 Sek. Abstand, 2—4 mm Höhe).
			3 h 51 : + 0,5 mg Arekolin	Die kleinen Contractionswellen werden länger und niedriger.
			3 h 57 : + 10 mg Arekolin	Dauercontraction ohne Schwankungen.
5	do.	do. 38,5 °	4 h 28 : 0,1 mg Arekolin	Nach 20 Sek. Zunahme des Tonus und allmähliche Steigerung der Pendelbewegungen.
			4 h 49 : + 0,1 mg Arekolin	Tonus steigt noch etwas; Pendelbewegungen unverändert.
			5 h 2 : + 0,3 mg Arekolin	Die kleinen Bewegungen hören auf.
			5 h 20 : Ringerlös. erneuert	Rückkehr des Tonus zur Norm.
6 (Fig. 2 a, b, c, d)	2700 g 9 h 20	do. 38,5 °	10 h 18 : 0,05 mg Arekolin	Lebhaftere Pendelbewegungen, steile Crescente der Wellen. Nach 10 Min. lässt die Erregung etwas nach.
			10 h 30 : + 0,05 mg Arekolin	Grössere Schwankungen im Tonus, vermehrte Pendelbewegungen.
			10 h 46 : + 0,1 mg Arekolin	Steigerung der kleinwelligen Bewegung im Rhythmus und Excursionshöhe.
			11 h 7 : + 0,1 mg Morphin	Schwankungen des Tonus in langen Wellen.
			11 h 44 : + 0,1 mg „	Ganz schwache lange Wellen.
			ab 11 h 50 : + 0,1 + 5 mg Ar.	Ohne Wirkung.
7 (Fig. 3 a, b, c)	2200 g 9 h 30	do. 38,5 °	11 h 5 : 0,1 mg Arekolin	Nach $^1/_2$ Min. gesteigerter, aber schwankender Tonus, Pendelbewegungen verstärkt.
			11 h 27 : + 25 mg Atropin	Tonusabfall, Ruhigstellung.
			11 h 30 : + 25 mg „	Tonus fällt weiter.
8	1900 g 3 h 15	do. 38 °	4 h 6 : 0,05 mg Arekolin	Verstärkung der Darmbewegung unter Beibehaltung von Tonusschwankungen mit aufsitzenden Pendelbewegungen.
			4 h 13 : + 0,05 mg Arek. 4 h 24 : + 0,05 mg „ 4 h 41 : + 0,05 mg „	Erregung des Tonus und der Pendelbewegungen.
			4 h 47 : + 0,1 mg Arekol.	Stärkere Erregung in Tonus und Pendelbewegungen.
			4 h 57 : + 0,15 mg „	Wie vor.
			5 h 3 : + 0,05 mg „ 5 h 15 : + 0,05 mg „	Jedesmal vorübergehende Erregung von ca. 5 Min. Dauer.
			5 h 24 : + 0,05 mg Arek.	Ohne Wirkung.

1) Die Darmstücke wurden zur Längsmuskelschreibung in einer Länge von 4,5 bis 9 — meist 5 bis 6 — cm eingespannt.

Nummer des Versuchs	Körpergewicht der Katze, Zeit d. Tödtung	Präparat, Temperatur der Ringerlösung	Eingriff	Wirkung
9	1900 g 3 h 15	Wie No. 1 38 °	6 h 1 : 0,05 mg Arekolin	Gesteigerte Normalbewegung bei etwas erhöhtem Tonus.
			6 h 18 : + 0,05 mg „ 6 h 35 : + 0,05 mg „	Tonus wird gleichmässiger, Pendelbewegungen verstärkt.
			6 h 56 : + 4 cg Morphin	Nach 1 Min. Abnahme des Tonus, Pendelbewegungen seltener und schwächer.
			7 h 6 : + 4 cg „	Allmähliche weitere Beruhigung.
			7 h 12 : + 0,15 mg Arek. 7 h 19 : + 0,15 mg „	Pendelbewegungen unwesentlich häufiger.
			7 h 21 : + 10 cg Morphin	Bewegungen werden kleiner.
10	1700 g 2 h 50	do. 37,5 °	3 h 54 : 0,025 mg Arekolin	Tonus nimmt im Ganzen allmählich etwas zu, behält aber seine Schwankungen bei. Wellengruppen länger, Zwischenräume kürzer, Crescente der Einzelwellen steil.
			4 h 10 : + 0,025 mg „	Leichte, aber bleibende Zunahme des Tonus, vorübergeh. Verstärkung d. Pendelbewegungen.
			4 h 32 : + 0,025 mg „	Erneute Erregung der Pendelbewegung.
			4 h 43 : + 0,1 mg „	Nach 1 Min. Tonusanstieg; Pendelwellen gering.
11	1900 g 2 h 45	do. 37,6 °	3 h 21 : 0,025 mg Arekolin	Nach 1 Min. Verkürzung des Darmes in 4 kurzen Wellen um 1 cm. Während 2 Min. kommt es zu kein. ordentl. Erschlaffungen. Dann gesteigerte Bewegung in normalem Typus in einem der Normalperiode entsprech. mittleren Tonus.
			3 h 34 : + 0,1 mg „	Nach 30 Sek. Erregung wie zuvor. Die Pendelwellen dauern durchschnittlich 20 Sek.
			3 h 56 : + 0,05 mg „ 4 h 14 : + 0,1 mg „	Die Erschlaffungsausschläge sind kürzer.
			4 h 22 : + 0,1 mg „ 4 h 29 : + 0,1 mg „	Tonus starrer, Erschlaffungen geringer, Crescente schräge.
			4 h 38 : + 4 cg Morphin 4 h 42 : + 4 cg „	Erschlaffungsausschläge zahlreicher und länger.
			4 h 54 : + 0,1 mg Arekol.	Ohne Wirkung.
			5 h 2 : + 0,1 g Morphin 5 h 13 : + 0,1 g „ 5 h 42 : + 0,1 g „	Langdauernde Erschlaffungsexcursionen.
			5 h 56 : + 0,15 mg Arek. 6 h 13 : + 0,15 mg „	Erschlaffungsausschläge lassen nach, Tonus gleichmässig. Niedrige Contractionen von 10 bis 15 Sek. Dauer.
			6 h 24 : + 5 mg „	Tonus starr. Kleine Contractionen von 25 bis 30 Sek. Wellenlänge in Abständen von 1 Min.
			6 h 39 : + 10 mg „	5 Min. starrer Ruhe, dann kleine Pendelwellen wie vor.
12 (Fig. 8)	1800 g 2 h 30	do. 37,5 °	3 h 38 : 1 mg Arekolin	Nach 45 Sek.: Plötzlich einsetzende, gestaffelte Verkürzung des Darmstückes um $2^1/_2$ cm. Gesteigerter Gesammttonus (auf der Höhe der ersten Verkürzung), Contractionswellen von unregelm. Form, langwellig, in gross. Pausen.
			4 h 10 : mechan. Reiz	Ohne Wirkung.
			5 h 19 : + 0,2 g Morphin	Keine Veränderung.
			5 h 40 : + 1 mg Arekol. 5 h 51 : + 1 mg „	Es tritt keine weitere Verkürzung des Darmes ein, der Tonus wird starrer.
			5 h 47 u. 6 h 1 : mech. Reiz	Keine Veränderung.
			6 h 2 : + 0,5 mg Atropin	Nach 15 Sek.: Tonusabfall, plötzlich einsetzend, stufenweise ablaufend; Darmbeweg. hören auf.
			6 h 10 : + 0,5 mg „ 6 h 15 : + 5 mg „ 6 h 18 : + 5 mg „ 6 h 22 : + 0,1 g „	Weiterer Tonusabfall, Lähmung. (Niveauunterschied der Curve 34 mm)



Nummer des Versuchs	Körpergewicht der Katze, Zeit d. Tödtung	Präparat, Temperatur der Ringerlösung	Eingriff	Wirkung
13	1800 g 2 h 30	Plexusfreies Präparat, mit Silbernitrat behandelt, 38°	6 h 41 : 1 mg Arekolin 6 h 57 : + 0,5 mg „ 7 h 6 : + 0,5 „ „	Keine Veränderung.
			7 h 13 : Kneifen	Ganz schwache Contraction.
14	2700 g 2 h 15	Intactes Dünndarmstück, Längsmuskelschreibung, 37,5°	2 h 50 : 0,01 mg Arekolin	Steigerung der Bewegungen in normalem Typus (keine Aenderung des Gesammttonus, Tonusschwankungen grösser; reguläre Pendelbewegungen stärker).
			3 h 9 : + 0,01 mg „	Der mittlere Tonus nimmt unwesentlich zu. Pendelbewegungen in Rhythmus und Contractionshöhe (bis $^5/_4$ cm) verstärkt.
			3 h 24 : + 0,03 „ „	Dauer der Contractionswellen länger (bis 15 Sek.), Verkürzungsgrad grösser (bis 2 cm).
			3 h 38 : + 0,05 „ „	Tonus steigt im Ganzen an. Erschlaffungsgrade der kleinwelligen Bewegungen geringer.
			3 h 57 : + 0,1 „ „ 4 h 12 : + 1 „ „	Gesammttonus nicht verändert, Einzelbewegungen langwellig.
15	do.	Plexusfreies Präparat, nicht mit Silbernitrat behandelt, 38°	4 h 40 : 1 mg Arekolin	Nach 10 Min.: Kleine 2 Min. lange glatte Contraction. 5 Min. später stärkere, 10 Min. lange Contraction mit aufsitzenden kleinen Wellen. Ab 5 h 9 noch 3 lange Contractionen wie vor.
16	do.	do. 38°	5 h 32 : 1 mg Arekolin	Nach $^5/_4$ Min. beginnen in Abständen von 9 bis 6 Min. langwellige Contractionen mit aufsitzenden Kleinwellen.
17	do.	Plexusfreies Präparat, mit Silbernitrat behandelt, 38°	6 h 5 : 1 mg Arekolin	Ohne Wirkung.
			6 h 31 : mechan. Reiz.	Ganz minimale Reaction.
18 (Fig. 6)	3000 g 2 h 15	Intactes Dünndarmstück, Längsmuskelschreibung, 38°	3 h 0 : 0,5 mg Arekolin	Nach 45 Sek.: 2 Min. dauernde Verkürzung des Darmstückes um $1^1/_2$ cm. Darauf lässt die Contraction etwas nach (Curve zeigt Knick, „Nase"). Tonus bleibt dann gleichmässig hoch. Pendelbewegungen verstärkt (5—15 Sek. Dauer, $^3/_4$ cm Höhe der Einzelwelle).
			3 h 15 : + 0,1 g Morphin	Tonus lässt etwas nach; Pendelbewegungen nehmen ab.
			3 h 30 : + 0,5 mg Arekol.	Vorübergehende kleine Erhöhung des Tonus u. Verstärkung der kleinen Pendelbewegungen.
			3 h 46 : + 0,5 „ „ 3 h 53 : + 0,5 „ „	Tonus starr, Pendelbewegungen geringer.
			4 h 3 : Ringerlösung erneuert	Tonus fällt ab (Niveauunterschied der Curve 24 mm), Tonusschwankungen mit aufsitzenden Pendelbewegungen. Bewegung nimmt allmählich ab.
			4 h 45 : 0,5 mg Arekolin 4 h 47 : + 1 „ „	Keine Veränderung.
19 (Fig. 14 a, b)	do.	Darmplatte ohne Schleimhaut, Längsmuskelschreibung, 38°	5 h 39 : 1 mg Arekolin	Nach 30 Sek. plötzliche Contraction, in der der Darm verharrt; Pendelbewegungen von 10 Sek. Dauer und nur 1 mm Höhe.
			5 h 49 : + 0,1 g Morphin 6 h 1 : + 0,2 g „	Tonus behält dieselbe Höhe; Pendelbewegungen etwas deutlicher, länger und höher.
			6 h 29 : + 2,5 cg Atropin	Nach 1 Min.: Tonus fällt stufenweise; Bewegungen hören völlig auf.



Nummer des Versuchs	Körpergewicht der Katze, Zeit d. Tödtung	Präparat, Temperatur der Ringerlösung	Eingriff	Wirkung
20	1900 g 2 h 45	Intactes Dünndarmstück, Längsmuskelschreibung, 37,5 °	3 h 13 : 0,1 g Morphin	Keine Veränderung.
			3 h 30 : + 0,5 mg Arekol.	Nach 30 Sek. plötzlich einsetzend stufenweise Contractionen des Darmstückes (in der 1. Min. um $^3/_4$ cm, in weiteren 10 Min. um noch $1^1/_4$ cm): dabei in schneller Folge kurzwellige Bewegungen von 5—12 Sek. Dauer und 2—20 mm Verkürzung). Nach 3 Min. kurzdauernde Erschlaffungen. Während 15 Min. langsame Tonusabnahme. Dann constanter (gegen die Norm gesteigerter) Tonus und ergiebige, kurzwellige Bewegungen in schnellem Rhythmus.
			4 h 23 : + 0,2 g Morphin 4 h 30 : + 0,2 g „ 4 h 55 : + 0,2 g „	Keine Aenderung im Charakter der Bewegungen; die Höhe der Ausschläge nimmt allmählich ($1—1^1/_2$ Stund. nach der Arekolinzufuhr) ab.
			5 h 5 : neue Ringerlösung	Geringe langwellige Tonusschwankungen.
			5 h 24 : 0,5 mg Arekolin	Anstieg des Tonus (Verkürzung um $^1/_2$ cm): Pendelbewegungen stärker.
21	do.	Plexusfreies Präparat, mit Silbernitrat behandelt, 38 °	Kneifen.	Sehr schwache Reaction.
			5 h 43 : 0,5 mg Arekolin	Langsame Verkürzung ohne rhythmische Wellenbewegung.
22	do.	do. 38,5 °	6 h 27 : 1 mg Arekolin	Wirkungslos.
			später: mechan. Reiz.	Wirkungslos.
23	2350 g 9 h 15	Intactes Dünndarmstück, Ringmuskelschreibung, 37 °	9 h 55 : 0,1 mg Arekolin	Tonus unverändert. Pendelbeweg. deutlicher.
			10 h 4 : + 0,2 mg Arekol.	Wie vor.
			10 h 25 : + 0,2 „ „ 10 h 40 : + 0,5 „ „	Die kleinen Pendelwellen verschwinden allmählich. Bei unverändertem Tonus rhythmische Bewegung in einfachen Wellen von längerer Dauer.
			10 h 55 : + 0,5 „ „	Tonus unverändert. Die kleinwellige Bewegung hört auf.
24 (Fig. 7 a, b)	do.	Intactes Dünndarmstück, Längsmuskelschreibung, 38 °	11 h 27 : 0,5 mg Arekolin	(Das Darmstück war sehr schlaff.) Nach einigen Sek. plötzlich einsetzende, gestaffelte Contraction (in 2 Min. um 3 cm), die nicht nachlässt. (Der Darm bleibt weiterhin in dem erhöhten Gesammttonus.) Zunächst geringe Pendelbewegungen; 6 Min. nach Eintritt der Arekolinwirkung verstärkte Pendelbewegungen (schneller Rhythmus und ergiebige Ausschläge).
			11 h 47 : + 0,2 g Morphin	Einige Erschlaffungsausschläge. Geringes Nachlassen des Tonus in den nächsten 10 Min. Pendelbewegungen auf der Basis kleiner Tonusschwankungen.
			12 h 2 : + 0,5 mg Arekol.	Gesammttonus bleibt in der Höhe gleich. Schwankungen hören auf. Gewöhnliche Pendelbewegungen.
			12 h 11 : + 0,2 g Morphin	Tonus wird etwas lockerer.
25 (Fig. 24 a, b)	do.	do. 38 °	12 h 40 : 0,2 g Morphin	Ohne Wirkung.
			12 h 55 : + 0,5 mg Arek.	Nach $1^1/_2$ Min.: gestaffelte Contraction ($^1/_2$ cm in 1 Min.). (Tonus des Darmes stieg schon vor der Morphinzufuhr aus unbekannter Ursache langsam an.) In dem gesteigerten Gesammttonus verstärkte Pendelbewegungen.
			1 h 20 : + 0,2 g Morphin	Ohne Wirkung.
			1 h 30 : + 0,2 g „	Abnahme des Tonus.
			1 h 45 : + 0,5 mg Arekol.	Tonus steigt auf das frühere Niveau an.



Nummer des Versuchs	Körpergewicht der Katze, Zeit d. Tödtung	Präparat, Temperatur der Ringerlösung	Eingriff	Wirkung
26	1550 g 8 h 30	Intactes Dünndarmstück, Ringmuskelschreibung, 37,5 °	10 h 19 : 0,1 mg Arekol. 10 h 33 : + 0,1 mg „ 10 h 48 : + 0,1 „ „ 11 h 6 : + 0,1 „ „ 11 h 18 : + 0,2 „ „	Ganz allmählicher Anstieg des Tonus (bis 3 mm Verkürzung): Verstärkung der rhythmischen Bewegung unter Beibehaltung des physiolog. Typus (Tonusschwankungen mit aufsitzenden Pendelbew.) Schwank. folgen schnell. als zuvor.
27 (Fig. 10)	do.	Intactes Dünndarmstück. Längsmuskelschreibung, 38 °	Sauerstoffzufuhr von 12 h 22 bis 32 und von 43 ab unterbrochen	Abnahme des Tonus, bedeutende Tonusschwankungen, geringe eigentliche Pendelbewegungen.
			1 h 5 : 0,25 mg Arekolin	Nach 15 Sek.: Contraction (in $1^3/_4$ Min. $5^1/_2$ cm). Darauf zunächst schnelle (während 6 Min.), dann langsame Abnahme des Tonus unter langwelligen Schwankungen.
			1 h 35 : + Sauerstoff	Allmählicher Anstieg des Tonus, Bewegungen gleichmässiger.
			2 h 5 : + 0,2 Morphin	2 Min. langer Erschlaffungsausschlag, dann Bewegungen wie vor.
28	2600 g 8 h 45	do. 37,5 ° allmählich abgekühlt auf 35 °	10 h 22 : 0,2 mg Arekolin	Nach 20 Sek.: Contraction ($^1/_2$ cm). Tonussteigerung bleibt. Anfangs kleine, später kräftige Pendelbewegungen.
			10 h 30 : + 0,2 g Morphin	Tonus gleichbleibend. Pendelbewegungen zunächst stärker, lassen nach 10 Min. nach.
			10 h 45 : + 0,5 mg Arek.	Tonus starrer. Rhythmische Beweg. geringer.
			Erwärmung der Ringerlösung bis 39 °	Nach $^1/_4$ Stunde Bewegungen etwas lebhafter.
29	do.	Wie vor, 38,5 °, stufenweise abgekühlt bis 30 °		Der Abkühlung folgt jedesmal plötzliche Tonussteigerung, die in langer Welle ausklingt: Tonus nicht starr, dauernde Schwankungen.
			12 h 37 : 0,2 g Morphin 12 h 47 : + 0,2 g „	Keine Veränderung.
			12 h 57 : + 0,5 mg Arek.	Nach 30 Sek. stufenweise Contraction (in 45 Sek. 1 cm); 1 Min. später lässt die Verkürzung um $^1/_3$ nach; dann bleibt Tonus constant. Pendelbewegungen spärlich an Zahl u. Grösse.
30	do.	Darmplatte ohne Schleimhaut. Längsmuskelschreibung, 38,5 °	1 h 53 : 0,25 mg Arekolin	Nach $^1/_2$ Min. plötzliche glatte Contraction (in 30 Sek. $1^1/_2$ cm), in $^3/_4$ Min. Erschlaffung um $^1/_3$. Der dann bleibende Tonus constant. Pendelbewegungen von geringer Höhe.
			2 h 7 : + 0,2 g Morphin	Pendelbewegungen etwas deutlicher.
			2 h 17 : + 0,25 mg Arek.	Tonus ohne Erhöhung starrer, geringe Wellen.
			2 h 27 : + 0,2 g Morphin 2 h 42 : + 0,2 g „	Kleinwellige Bewegungen deutlicher; Tonus lockerer.
			2 h 52 : + 0,5 mg Atrop.	Nach 30 Sek. plötzlicher Abfall des Tonus, der in 6 Min. die Höhe vor der ersten Arekolinzufuhr erreicht. Mit dem Einsetzen der Tonusabnahme hört die rhythmische Bewegung auf.
			2 h 58 : + 5 mg Atropin	Keine Veränderung.
31	2600 g 2 h 45	Intactes Dünndarmstück, Längsmuskelschreibung, 38,5 °	4 h 20 : 0,25 mg Arekolin	Nach 1 Min. Verkürzung um $^1/_2$ cm; vermehrte und verstärkte Pendelbewegungen.
			4 h 30 : + 0,2 g Morphin	Nach 1 Min.: Tonus fällt plötzlich und bleibt 6 Min. unter dem Niveau vor der Arekolinzufuhr; Pendelbeweg. hören 3 Min. lang auf. Dann langsamer Anstieg des Tonus bis zur Höhe der Normalperiode; kleine Pendelbeweg.
			4 h 45 : + 0,5 mg Arek. 4 h 50 : + 0,5 „ „	Keine Veränderung.
			5 h 0 : + 0,4 g Morphin 5 h 10 : + 0,2 g „	$3^1/_2$ Min. lang stärkere Pendelbewegungen, sonst nur selten ganz kleine Wellen.
			5 h 19 : + 1 mg Arekolin	Pendelbewegungen etwas stärker.



Nummer des Versuchs	Körpergewicht der Katze, Zeit d. Tödtung	Präparat, Temperatur der Ringerlösung	Eingriff	Wirkung
32 (Fig. 25)	2600 g 2 h 45	Wie No. 31 39°	6 h 1 : 0,5 mg Arekolin	Nach 30 Sek. Contraction (um $2^1/_2$ cm). In den ersten $1^1/_2$ Min. nur kleine Pendelbewegungen, dann ergiebigere auf dem erhöhten Gesammttonus.
			6 h 6 : + 0,4 g Morphin 6 h 16 : + 0,1 g „	Einige kräftige Erschlaffungsausschläge, dann bei gleichmässig bleibendem gesteigerten Gesammttonus Bewegungen von normalem Typus und Rhythmus.
			6 h 31 : + 0,5 mg Arekol	Keine Veränderung.
			6 h 46 : + 0,8 g Morphin	Kleine Tonusabnahme während einiger Min., lebhafte Pendelbewegungen. $^1/_4$ Stunde später bei gleichmässig. Tonus regelmässig. Beweg.
33 (Fig. 9)	do.	do. 38,5°	7 h 38 : 5 mg Arekolin	Nach 15 Sek. Contraction in stufenweisem Anstieg ($1^1/_2$ cm) ohne Pendelbewegungen. Tonus bleibt starr auf der erreichten Höhe. Nach 10 Min. fällt der Tonus etwas ab und lockert sich: langwellige Bewegungen mit im Ganzen geringer Ausschlagshöhe bezw. -tiefe; kurze Pendelbewegungen fehlen.
			7 h 53 : + 5 mg Arekolin	Ohne besondere Wirkung.
			8 h 3 : + 1 g Morphin	Langwellige Erschlaffung mit anschliessender Erregung.
34 (Fig. 5 a, b, c)	2100 g 1 h 15	do. 38°	2 h 47 : 0,2 mg Arekolin	Nach 15 Sek. terrassenförmige Contraction (um 2 cm) von 20 Sek. Dauer, dann Erschlaffung um $^3/_4$ cm (Curve Knick, „Nase"). Der dann erreichte Tonus bleibt. In demselben führt der Darm verstärkte Pendelbewegungen (von 12—14 Sek. Dauer) aus. Zwischen 5 und 10 Min. nach Eintritt der Arekolinwirkung Erschlaffungen, kurzdauernde tiefe Schwankungen.
			3 h 2 : + 0,1 g Extr. Opii	Nach 10 Min. Lockerung d. Tonus. Schwankungen.
			3 h 17 : + 0,2 g „ „	Nach 1 Min.: $2^1/_2$ Min. lange Erschlaffung im Tonus bei Pendelbewegungen von 10 bis 15 Sek. Länge. Dann nach vorübergehender kleiner Zunahme des Tonus sinkt dieser allmählich ab; die Pendelwellen nehmen an Häufigkeit, Länge und Höhe ab.
			3 h 40 : + 0,5 mg Arekol.	Nach 1 Min.: Tonusanstieg (erreicht nicht den Wert des ersten Arekolintonus) und Steigerung der Pendelbeweg. in Höhe u. Dauer.
			3 h 57 : + 0,4 g Extr. Opii	In 1 Min.: Tonus fällt ohne Schwankungen; Pendelbewegungen kleiner und regularisirt.
			4 h 17 : + 2 mg Arekolin	Keine Veränderung.
35	do.	do. 38,5°	4 h 53 : 0,2 mg Arekolin	Nach $^3/_4$ Min.: Tonussteigerung, geringe Pendelbewegungen.
			5 h 8 : + 0,2 g Extr. Opii	Nach 1 Min.: Tonusabnahme (mit einer vier Min. langen Erschlaffungscurve einsetzend, dann unter Schwankungen zunehmend), kräftige Pendelbewegungen (bis $^1/_2$ cm Höhe und von 10—15 Sek. Dauer).
			5 h 23 : + 0,2 g Extr. Opii	Langsamer Tonusabfall. Nach 2 Min. hören die Pendelbewegungen auf.
			5 h 45 : + 0,5 mg Arekol.	Tonus unverändert. Kleine Pendelbewegungen in Pausen von $1^1/_2$—2 Min.
			5 h 55 : + 0,5 „ „ 6 h 0 : + 5 „ „	Geringe Anregung der Pendelbewegungen.
			Mechan. Reiz.	Ohne Wirkung.



Nummer des Versuchs	Körpergewicht der Katze, Zeit d. Tödtung	Präparat, Temperatur der Ringerlösung	Eingriff	Wirkung
36	2100 g 1 h 15	Wie No. 31 38,5 °	6 h 50 : 0,2 g Extr. Opii	(Das Darmstück führte bei hohem Tonus unregelmässige Wellenbewegungen aus.) Allmähliche Tonusabnahme.
			7 h 5 : + 0,2 g „ „	Wie vor.
			7 h 15 : + 0,4 mg Arekol.	Sofortige Verkürzung, aber zunächst nur um $^1/_4$ cm, dann etwas mehr. Während $3^1/_2$ Min. glatte Dauercontraction. Dann zeigen sich in dem erhöhten Tonus geringe Wellen.
			7 h 25 : + 0,8 „ „	Nach 3 Min. Contraction mit steiler Crescente. Dann auf erhöhtem Gesammttonus Pendelwellen von einigen mm Ausschlag und 15—40 Sek. Länge.
			7 h 40 : + 0,8 „ „	Tonus bleibt in derselben Höhe, wird starrer. Wellenbewegung geringer.
37 (Fig. 26 a, b, c)	do.	do. 37,5 °	3 h 24 : 0,2 g Extr. Opii	Nach 15 Sek.: Lange Tonusschwankungen und kräftige Pendelbewegungen (bis 2 cm Höhe).
			3 h 39 : + 0,25 mg Arek.	Tonus nicht erhöht, Pausen zwischen den Pendelbewegungen nehmen ab.
			3 h 59 : + 0.5 „ „ } 4 h 15 : + 0,5 „ „ }	Tonus steigt nicht, wird aber gleichmässiger (es kommt nicht mehr zu ordentlichen Erschlaffungen); kräftige Pendelbewegungen von längerer Dauer.
			4 h 35 : + 0,3 g Extr. Opii	Tonushöhe unverändert; zwischen den an sich kräftigen Contractionen minutenlange Ruhepausen.
			4 h 50 : + 0,2 g „ „	Lange Ruhepausen. Die Contractionen nehmen an Zahl und Intensität ab und hören allmählich ganz auf. Tonus unverändert.
38 (Fig. 31 a, b, c, d)	do.	do. 38,5 °	5 h 35 : 0,5 mg Arekolin	(Das Darmstück war bewegungslos, reagirte auch auf Kneifen nicht.) Nach $1^1/_2$ Min. plötzliche Verkürzung um 1 cm, die in mehreren Absätzen nachlässt. Es bleibt ein nur wenig erhöhter Gesammttonus: Pendelbewegungen zunächst in langsamem, dann schnellem Rhythmus.
			6 h 22 : + 0,1 g Extr. Opii	Keine Veränderung.
			6 h 44 : + 0,4 g „ „	Nach $1^1/_2$ Min. Ruhigstellung des Darmes bei unverändertem Tonus. (In 2—6 Min. Abstand erfolgt eine Pendelwelle von 1—$1^1/_2$ cm Verkürzung und 10 Sek. Dauer.)
			7 h 9 : + 2,5 mg Arekol.	Schwacher und vorübergehender Tonusanstieg: niedrige Pendelbewegungen in schnellem Rhythmus.
39 (Fig. 27 a, b)	2400 g 2 h 15	do. 39 °	3 h 23 : 0,2 g Extr. Opii	Nach 3 Min.: Ruhigstellung des Darmes in dem vorherigen mittleren Tonus; Regularisirung der kleinen Pendelbewegungen (1 mm Verkürzung, 3 Sek. Dauer).
			3 h 38 : + 0,05 mg Arek.	Nach 20 Sek. allmähliche Zunahme des mittleren Tonus: grosse und kleine Contractionen in regem Rhythmus, aber von geringer Höhe.
			3 h 53 : + 0,15 „ „	Nach 45 Sek. langsame Steigerung des Gesammttonus; Pendelbewegungen seltener, aber ergiebiger.
			4 h 8 : + 0,5 „ „	Tonus steigt noch um ein Geringes; Pendelwellen länger.
			4 h 28 : + 0,2 g Extr. Opii	Contractionswellen kleiner und häufiger.
			4 h 40 : + 0,2 g „ „ } 5 h 0 : + 0,4 g „ „ }	Kurze Contractionswellen von ca. 3 Sek. Dauer u. ca. $^1/_2$ mm Höhe in ununterbroch. regelm. Folge.



Nummer des Versuchs	Körpergewicht der Katze, Zeit d. Tödtung	Präparat, Temperatur der Ringerlösung	Eingriff	Wirkung
40 (Fig. 15 a, b)	2100 g 1 h 15	Plexusfreies Präparat, mit Silbernitrat behandelt, 38°	5 h 42 : 0,5 mg Arekolin 6 h 9 : + 0,5 „ „	Allmählich ansteigende glatte Dauercontraction. Nach 1½ Min. glatte Dauercontraction, der 5 Min. später eine 2. und nach weiteren 11 Min. eine 3. Verkürzung folgt. Rhythmische Pendelbewegungen fehlen.
			6 h 32 : +0,4 g Extr. Opii 6 h 48 : +0,1 g „ „	Um 33 u. 36 Min. werden nochmals glatte Contractionen beobachtet. Dann liegt das Präparat ruhig.
41	2250 g 8 h 55	Intactes Dünndarmstück, Längsmuskelschreibung, 37,5°	10 h 38 : 0,1 g Extr. Opii	Die grossen Tonusschwankungen nehmen langsam ab. Bei gleichbleibendem Tonus regularisirte Pendelbewegungen.
			10 h 58 : + 0,1 g „ „	Nach 10 Min.: Bei gleichbleibendem Gesammttonus nehmen die Pendelbewegungen in ihren Verkürzungsgraden ab.
			11 h 18 : + 0,2 g „ „	Wie vor in höherem Grade.
			11 h 38 : + 0,1 mg Arek.	Nach 30 Min.: Gesammttonus steigt ein wenig an (Verkürzung des Darmes 2 mm), Pendelbewegungen deutlicher (höhere Verkürzungsgrade).
			11 h 48 : + 0,5 „ „	Gesammttonus steigt minimal. Pendelbewegungen hören nach 2 Min. auf.
42 (Fig. 28 a, b)	do.	do. 38,7°	12 h 31 : 0,2 g Extr. Opii	Nach 15 Min.: Regularisirung der bis dahin unregelmässigen Darmbewegungen.
			12 h 52 : + 0,2 g „ „	Nach 3 Min.: Der mittlere Tonus fällt ab. Allmähliche Ruhigstellung des Darmes; nach 10 Min. ganz bewegungslos.
			1 h 12 : 0,5 mg Arekolin	Keine Veränderung.
			Mechan. Reiz.	Ohne Wirkung.
43	do.	do. 38,5°	3 h 36 : 0,5 mg Arekolin	(Das Darmstück lag ebenso wie der ganze Darm bewegungslos.) Nach 45 Sek. glatte Contraction (1 cm), die in 1½ Min. um ¼ cm nachlässt. Die so erreichte Tonushöhe bleibt. Pendelbewegungen von im Allgemeinen niedrigen Verkürzungsausschlägen, 15—20 Sek. Dauer und langsamem Rhythmus. Allmähliche Lockerung des Tonus.
44	2700 g 3 h 25	Abgezogener Längsmuskelstreifen, 38,5°	4 h 47 : 0,05 mg Arekolin	Tonusanstieg. Pendelbewegungen in schnellem Rhythmus. Tonus fällt nach 8 Min. allmählich ab.
			5 h 3 : + 0,1 „ „	Tonus steigt zur alten Höhe, nimmt nach einigen Min. wieder ab. Pendelbewegungen kräftiger und länger dauernd.
			5 h 29 : + 0,2 g Extr. Opii	Pausen zwischen den Contractionen werden auffallend länger.
45	do.	Intactes Dünndarmstück, Längsmuskelschreibung, 39°	6 h 30 : Sauerstoffzufuhr unterbrochen.	Darmbewegungen werden auffallend kleiner. Der mittlere Tonus verändert sich nicht.
			7 h 15 : 0,5 mg Arekolin	Nach 1 Min. Tonussteigerung (Verkürzung in 3 Min. um 1 cm), anhaltend. Pendelbewegungen niedrig, langdauernd (15 Sek.), hören allmählich auf.
			7 h 29 : + Sauerstoff	Ohne Veränderung.
			Mechan. Reiz.	Wirkungslos.



Nummer des Versuchs	Körpergewicht der Katze, Zeit d. Tödtung	Präparat, Temperatur der Ringerlösung	Eingriff	Wirkung
46	2400 g 2 h 20	Wie No. 45, 38 °	3 h 31 : 0,025 mg Arek. Beugen	Nach 4 Min.: Verstärkung der Pendelbewegungen bei gewöhnlichen Schwankungen des Tonus.
			3 h 41 : 0,05 mg Arek. B.	Nach 30 Sek. langsamer Anstieg des Tonus: verstärkte Pendelbewegungen in schnellem Rhythmus.
			4 h 5 : + 0,25 „ „ „	Nach wenigen Sek. plötzlicher Tonusanstieg (Verkürzung um $^1/_2$ cm, die dann wieder etwas nachlässt); in dem gesteigerten Gesammttonus verstärkte kurzwellige Bewegungen in schnellem Rhythmus.
			4 h 30 : + 0,25 „ „ „	Tonushöhe unverändert; Bewegungen langwellig, gröber.
			4 h 45 : + 2,5 „ „ „	Tonus starr, sinkt ab; niedrige langwellige Bewegungen in langsamem Rhythmus.
47 (Fig. 29 a, b)	do.	do. 39,3 °	6 h 5 : 0,1 g Extr. Opii	Der mittlere Tonus wird gleichmässiger (er ordnet sich); Pendelbewegungen regularisirt.
			6 h 35 : + 0,5 mg Arekol.	Nach 40 Sek. allmählicher Anstieg des Tonus: langsame Pendelbewegungen von geringer Höhe (1 cm weniger als vor der Opiumzufuhr).
			7 h 0 : + 1 mg „	Tonus steigt nicht mehr, wird aber starr: Abnahme der kleinen Bewegungen an Zahl und Grösse.
48	2400 g 1 h 20	do. 39 °	3 h 20 : 0,05 g Extr. Opii	Nach 10 Sek. Verkürzung des Darmstückes um $1^1/_2$ cm, die in 5 Min. bis auf $^1/_2$ cm nachlässt. Pendelbewegungen zunächst rege, dann allmählich an Intensität abnehmend.
			3 h 50 : + 0,5 mg Arekol.	Nach wenigen Min. plötzliche glatte Verkürzung um $1^1/_2$ cm, die nach 15 Sek. um 1 cm nachlässt: unregelmässige Tonusschwankungen. (Versuch abgebrochen.)
49	do.	do. 39 °	4 h 45 : 0,05 g Extr. Opii 5 h 15 : + 0,05 g „ „	Typus und Rhythmus der Bewegungen bis 5 h 30 unverändert: dann Regularisirung der kleiner werdenden Pendelbewegungen.
			5 h 45 : + 0,5 mg Arekol.	Nach 10 Min. gestaffelte Contraction in 20 Sek. um 1 cm, die in den nächsten 30 Sek. um die Hälfte nachlässt. In dem erhöhten Tonus 5 Min. Ruhe, dann rege, kurzwellige Bewegungen in sich steigerndem Rhythmus.
50	2700 g 8 h 35	do. 38 °	8 h 44 : 0,5 mg Arekolin	Nach wenigen Sek. Contraction um $^3/_4$ cm. In gesteigertem Gesammttonus verstärkte Pendelbewegungen.
			8 h 13 : + 0,5 mg Arekol.	Tonus bleibt gleich; Bewegungen langwelliger.
51 (Fig. 30 a, b)	do.	Isolirter Längsmuskelstreifen, 38,5 °	11 h 47 : 0,1 g Extr. Opii	Allmähliche Ruhigstellung im Tonus: Pendelbewegungen regelmässig, häufig, klein.
			12 h 19 : + 0,1 g „ „	Wie vor; die Intensität der Pendelbewegungen nimmt ab.
			12 h 46 : + 0,5 mg Arek. 12 h 51 : + 0,5 „ „	Nach der 2. Arekolingabe ganz langsamer, geringer Anstieg des Tonus. Die wellige Bewegung hat allmählich ganz aufgehört.
52	do.	Darmplatte ohne Schleimhaut, Ringmuskelschreibung, 39 °	1 h 36 : 0,1 mg Arekolin	Nach $1^1/_2$ Min. langsame Tonussteigerung, die auf ihrem Maximum stehen bleibt. Pendelbewegungen verstärkt (10—12 Sek. Dauer).
			1 h 44 : + 0,5 mg Arekol.	Verstärkung der Pendelbewegungen.



Nummer des Versuchs	Körpergewicht der Katze, Zeit d. Tödtung	Präparat, Temperatur der Ringerlösung	Eingriff	Wirkung
53 (Fig. 13)	2700 g 8 h 35	Isolirter Längsmuskelstreifen, 39,5 °	2 h 19 : 0,05 mg Arekolin	Nach 45 Sek. fortgesetzte Verkürzungen von 2 cm Höhe bis zu 2 Min. Dauer (Plateaubildung in der Curve auf dem Gipfel der Verkürzungen). Die Erschlaffungen erreichen nicht den Tonus vor der Arekolinzufuhr. Allmähl. Abnahme d. Energie d. Contractionen.
			2 h 27 : 50 mg Codein	Die Verkürzungen erreichen wieder das Höchstmass. In dieser Erregung fallen lange Erschlaffungspausen in regelmässiger Folge auf.
			2 h 46 : + 0,2 g Extr. Opii	Nach kaum 2 Min.: Ruhigstellung in einem Tonus, der dem der letzten Erschlaffungen entspricht; Regularisirung der kleinen Contractionen.
54	2600 g 1 h 10	Intactes Dünndarmstück, Längsmuskelschreibung, 38,5 °	3 h 24 : 0,05 mg Arekolin Bengen (6 Tage alte Lösung)	Nach 1 Min. (vorübergehend lebhafte) Pendelbewegungen an dem bis dahin ganz ruhigen Darme; Tonus nicht verändert.
			3 h 34 : + 0,5 mg do.	Nach 1½ Min. geringe, in wenigen Min. wieder abklingende Steigerung des Gesammttonus und fortgesetzte kleinwellige Contractionen.
			3 h 44 : + 0,5 „ Arekolin Merck, frisch	Tonus nicht weiter gesteigert; lebhaftere Bewegungen.
			3 h 55 : + 0,5 mg do.	Keine Veränderung.
			Dehnungsreiz	Tonus wird starrer.
			4 h 7 : + 0,5 mg Atropin	Nach 1 Min. Tonusabfall: Aufhören der rhythmischen Bewegungen.
55	do.	do. 38,5 °	4 h 57 : 0,5 mg Arekolin	Nach 45 Sek. Steigerung des Gesammttonus, schwache Pendelwellen.
			5 h 3 : + 0,5 „ „	Pendelbewegungen lebhafter. Nach ¼ Stunde erhebliche Contractionen in Form von Tonusschwankungen (1 Min.) und diesen eingefügten Pendelbewegungen.
			5 h 29 : + 0,1 mg Atropin	Nach 2 Min. Tonusabfall; rhythmische Bewegungen sistiren völlig.
			5 h 35 : Kochsalzreiz, Dehnungsreiz.	Darm reagirt nicht.
56 (Fig. 21)	do.	Abgezogener Längsmuskelstreifen, 38,5 °	6 h 17 : 0,5 mg Arekolin	(Das Präparat hatte keine Eigenbewegung.) Nach 30 Sek.: Präparat verkürzt sich um 2 cm und verharrt in dieser Verkürzung, dabei Pendelbewegungen von 10—15 Sek. Dauer ausführend.
			6 h 30 : + 0,1 mg Atropin	Nach ½ Min. hören die Pendelbewegungen auf. ½ Min. später beginnt terrassenförmiger Abfall des Tonus.
			Mechan. Reiz.	Ohne Wirkung.
			6 h 45 : + 10 mg Atropin } 6 h 53 : + 8 „ „ }	Tonus fällt weiter terrassenförmig ab, ist 7 h 0 bis zur halb. Höhe d. Arekolintonus gesunken.
57 (Fig. 22 a, b)	2400 g 8 h 20	Intactes Dünndarmstück, Längsmuskelschreibung, 38,5 °	10 h 15 : 1 mg Atropin	Bei der jetzt einsetzenden Tonusschwankung kommt es nicht mehr zur Erschlaffung: der Tonus wird in der Höhe des so erreichten Maximums festgestellt. Pendelbeweg. wie zuvor.
			10 h 45 : + 1 mg „ } 11 h 5 : + 1 „ „ } 11 h 20 : + 2 „ „ }	Tonus behält fortgesetzt gleiche Höhe. Pendelbewegungen, vorübergehend stärker, haben im Allgemeinen nur geringe Ausschläge.
			11 h 35 : + 0,5 mg Arek.	Keine Veränderung.
			11 h 45 : + 4,5 „ „	Nach 40 Sek.: Der mittlere Tonus bleibt derselbe, aber es treten Tonusschwank. von 1½—2 Min. Dauer und geringem Verkürzungsgrade mit etwas verstärkten Pendelbewegungen auf.

Nummer des Versuchs	Körpergewicht der Katze, Zeit d. Tödtung	Präparat, Temperatur der Ringerlösung	Eingriff	Wirkung
58	2400 g 8 h 20	Plexusfreies Präparat, mit Silbernitrat behandelt, 38,5°	12 h 20 : 1 mg Arekolin	Tonus steigt gleichmässig, aber wenig an. Der Beginn der Contraction markirt sich nicht.
			12 h 29 : + 2 mg „ 12 h 36 : + 5 „ „	Der Tonus nimmt allmählich mehr zu. Keine rhythmischen Bewegungen.
59 (Fig. 23)	do.	Abgezogener Längsmuskelstreifen, 38,5°	1 h 27 : 0,1 mg Atropin	Die kleinwellige Bewegung verändert sich nicht. Der Tonus wird allmählich auf der Höhe des mittleren Verkürzungswerthes, den er bei der Hinzufügung des Atropins hatte, gleichmässig.
			1 h 42 : + 0,5 mg Arekol.	Die Bewegung verändert sich nicht.
			1 h 50 : + 2 „ „	Nach 2 Min. geringe Steigerung des Tonus; Pendelbewegungen unverändert.
60 (Fig. 12 a, b)	2650 g 3 h 15	Intactes Dickdarmstück, Längsmuskelschreibung, 38°	4 h 44 : 0,25 mg Arekolin	Sofort Contraction um $2^1/_2$ cm, die etwas nachlässt. Bleibende Steigerung des Gesammttonus (nach $^3/_4$ Stund. noch annähernd gleiche Höhe). Verstärkung der Pendelbewegungen (15 Sek. Dauer und 15—5 mm Excursion), die allmählich abnimmt.
			5 h 30 : + 0,15 g Extr. Opii	Nach 15 Sek. tritt unter geringem Abfall des Tonus eine Ruhigstellung des Darmes ein. Die Bewegungen hören völlig auf.
			5 h 39 : Kochsalzreiz	Contraction.
61 (Fig. 19)	do.	Abgezogene Schleimhaut u. Submucosa, Längsschreibung, 38,5°	6 h 3 : 0,5 mg Arekolin	Ohne Wirkung.
			6 h 10 : + 2 „ „	Geringe Verkürzung.
			6 h 14 : + 25 „ „	In einigen langen glatten Contractionen Verkürzung um 5 cm. Keine rhythmische kleinwellige Bewegung.
62 (Fig. 16)	do.	Plexusfreies Präparat, mit Silbernitrat behandelt, 38,5°	6 h 46 : 2 mg Arekolin	Nach 1 Min. glatte Dauercontraction, der 6 Min. später eine zweite folgt.
			7 h 0 : + 1 „ Atropin	Tonus fällt allmählich ab.
			7 h 5 : + 5 „ „	Keine Veränderung.
63	2500 g 7 h 45	Intactes Dickdarmstück, Längsmuskelschreibung, 38,5°	10 h 27 : 0,025 mg Arek.	Geringe Erhöhung des mittleren Tonus, der seine langwelligen Schwankungen beibehält.
			10 h 42 : + 0,5 „ „	Nach 15 Sek. Verkürzung um $^1/_3$ der Länge. Tonussteigerung bleibend. Unbedeutende Schwankungen, wenig kurzwellige Bewegungen.
64 (Fig. 4 a, b)	2600 g 2 h 30	Intactes Dünndarmstück, Längsmuskelschreibung, 39°	4 h 3 : 0,025 mg Arekolin Bengen	Nach 1 Min. allmähliche Verkürzung (in 1 Min. um 1 cm), die bald wieder etwas nachlässt. In gesteigertem Gesammttonus, der kein fester ist, verstärkte Pendelbewegungen in schnellem Rhythmus.
			4 h 33 : + 0,5 „ Arek. B.	Nach 20 Sek. plötzliche Contraction (in 20 Sek. 1 cm), die in 45 Sek. um $^1/_3$ cm nachlässt. Dann in gleichbleibendem erhöhtem Gesammttonus rege Pendelbewegungen.
			4 h 48 : + 2,5 „ „ „	Tonus wird in sich ganz gleichmässig, fällt allmählich etwas ab. Nur wenige Pendelwellen von geringer Höhe und 10—20 Sek. Dauer.
			5 h 3 : + 5 mg Arek. B. 5 h 15 : + 10 „ „ „	Wie vor in gesteigertem Maasse.
			5 h 25 : + 4 cg „ „	Darm verharrt starr verkürzt in Ruhe. Wellenbewegung nur eben angedeutet.
			5 h 35 : Kochsalzreiz	Wirkungslos.
			Dehnungsreiz	Kaum merkliche Wirkung.

Nummer des Versuchs	Körpergewicht der Katze, Zeit d. Tödtung	Präparat, Temperatur der Ringerlösung	Eingriff	Wirkung
65	2300 g 1 h 55	Wie No. 64, 38,5 °	6 h 24 : 0,05 mg Arekolin, Lösung frisch bereitet, sterilisirt.	(Der Darm hatte geringe Bewegungsenergie.) Nach wenigen Sek. Verkürzung um $^1/_2$ cm. Bei etwas gesteigertem mittlerem Tonus Tonusschwankungen und Pendelbewegungen in normaler Form, aber schnellerem Rhythmus als zuvor.
			6 h 34 : + 0,5 mg Arek. do.	Schnelle Steigerung des Tonus, Pendelbewegungen langwelliger.
			6 h 44 : + 1 „ „ do.	Keine weitere Verkürzung: Pendelbewegung intensiver.
66	2600 g 2 h 35	do. 38 °	3 h 38 : 0,01 mg Arekolin Bengen 3 h 43 : + 0,025 mg B. 3 h 51 : + 0,05 „ „ 3 h 56 : + 0,25 „ „ 4 h 2 : + 0,5 „ „	Die normalen Bewegungen werden bei absinkendem Tonus immer schwächer.
			4 h 15 : + 0,5 „ Arek. Merck	Ohne Wirkung.
			Kochsalz- und Dehnungsreiz.	Ohne Wirkung.
67 (Fig. 17)	do.	Plexusfreies Präparat, mit Silbernitrat behandelt, 38,5 °	4 h 38 : 1 mg Arekolin	Nach 1 Min. Dauercontraction, die im Anstieg kleinwellig, im weiteren Ablaufe ganz glatt ist.
			4 h 44 : + 1 mg „	Nach 1 Min. stärkere Dauercontraction, wie vor.
68 (Fig. 18)	do.	Isolirter Ringmuskelstreifen, mit Silbernitrat behandelt, 38,5 ° (s. o. S. 593)	5 h 7 : 1 mg Arekolin	Nach 45 Sek. Contraction in gestaffeltem Anstieg (1 cm). 3 Min. lang kleinste Contractionswellen auf der Höhe des gesteigerten Gesammttonus; dann Ruhestellung in diesem Tonus. Um 17 und 26 Min. je eine Contraction im glatten Anstieg, Ablauf wie vor.
69 (Fig. 1)	do.	Intacte Dünndarmschlinge. Längsmuskelschreibung, 38,5 °	5 h 44 : 0,05 mg Arekolin Bengen	Nach 1 Min.: Steigerung der Bewegung unter Beibehaltung der physiologischen Form.
			6 h 2 : + 0,25 mg do.	Nach 10 Sek. gestaffelte Contraction (in 1 Min. 2 cm), die unter ergiebigen Pendelbewegungen wieder um 1 cm nachlässt. In dem dann erreichten Tonus verharrt der Darm und führt verstärkte kleinwellige Bewegungen in schnellem Rhythmus aus.
			6 h 10 : + 0,5 „ do.	Tonus ändert seine Höhe nicht, Rhythmus langsamer, Bewegung gröber. Einzelcontraction nimmt an Höhe ab, an Dauer zu.
			6 h 18 : + 1 „ do.	Tonus ändert seine Höhe nicht, Spannung grösser. Die wellige Bewegung nimmt zusehends im Excursionsgrade und an Häufigkeit ab.
70 (Fig. 11)	2600 g 2 h 30	do. 38 °	Abkühlung der Ringerlösung stufenweise auf 28,5 °	Nach jeder plötzlichen Abkühlung Contraction des Darmstücks (bis um 1,5 cm).
			4 h 53 : 0,25 mg Arekolin	Nach 15 Sek. Contraction (in den ersten 2 Min. um 1 cm, dann während 5 Min. langsam noch etwas mehr), die nicht nachlässt. Pendelbewegungen Anfangs sehr schwach, dann 10 Min. lang vorübergehend etwas stärker, aber in nur langsam. Rhythmus.
		do. 37 °	5 h 20 : + 0,5 „ „	Ruhigstellung bei unverändertem Tonus.

Nummer des Versuchs	Körpergewicht der Katze, Zeit d. Tödtung	Präparat, Temperatur der Ringerlösung	Eingriff	Wirkung
71	2600 g 2 h 30	Plexusfreies Präparat, mit Silbernitrat behandelt, 38 °	5 h 45 : 0,5 mg Arekolin 5 h 51 : + 1 „ „ 5 h 59 : + 2 „ „	6 h 3 flachwellige glatte Dauercontraction.
			6 h 7 : + 5 „ „	Nach 20 Sek. stärkere glatte Dauercontraction.
72	do.	do. 38 °	6 h 28 : 0,5 mg Arekolin	Keine Veränderung.
			6 h 35 : + 2,5 mg „	Nach 9 Min. geringer Tonusanstieg.
			6 h 45 : + 5 „ „	Nach 15 Sek. glatte, allmählich zunehmende Dauercontraction.
73 (Fig. 20)	2550 g 2 h 30	Isolirte Schleimhaut u. Submucosa, Längsschreibung, 38,5 °	4 h 9 : 0,5 mg Arekolin	Nach 1 Min. allmählich zunehmende glatte Dauercontraction.
			4 h 19 : + 1 mg „	Contraction steigt in 2 Absätzen stärker an.
			4 h 29 : + 5 „ „	Nochmalige Steigerung der glatten Contraction.
74	do.	Plexusfreies Präparat, mit Silbernitrat behandelt, 38,5 °	4 h 58 : 0,5 mg Arekolin	Keine Veränderung.
			4 h 3 : + 5 „ „	Nach 1 Min. Steigerung des Tonus unter kleinen Contractionswellen; 1 Min. später kräftige glatte Dauercontraction.
75	do.	Intactes Dünndarmstück, Längsmuskelschreibung, 38,5 °	6 h 3 : 0,025 mg Arekolin, 4 Wochen alte Lösung	Keine Veränderung an dem sich normal bewegenden Darmstücke.
			6 h 38 : + 0,05 mg Arek. do.	Tonus etwas gesteigert und gleichmässiger. Pendelbewegungen werden in langsamem Rhythmus kleiner.
			6 h 35 : + 0,25 „ „ do.	Tonus in der Höhe unverändert, wird starrer. Pendelbewegungen weniger ergiebig.
			6 h 44 : + 0,5 „ „ do.	Bewegung reger, aber langwellig.



XLIII.

Zur Aetiologie und Pathologie des runden Magen- und Duodenal-Geschwürs.

Neue Experimente (4. Serie).

Von

Fenton B. Türck, Chicago, Vereinigte Staaten von Nord-Amerika.

(Hierzu Tafel XVI—XIX.)

Inhalt: 1. Zweck der 4. Experimentserie. Die Rolle, welche Darmbakterien bei der Entstehung von Geschwüren spielen, wenn eine Fütterung von B. coli per os stattfindet. — 2. Positive Fütterungsexperimente mit B. coli. Die Activität des B. coli im Darme bei gastrischen Geschwüren und die Beziehungen zu den Anaëroben. — 3. Eine neue Züchtungsmethode für Darmbakterien: Schweinefoeten. Versuchsprotokolle: Serie 1 und 2. — 3. Cultureigenschaften des B. coli und des Gasbacillus nach Injektion in den Schweinefoetus. Versuchsprotokolle: Serie 3 und 4. — 5. Schlussfolgerungen. a) Beim (künstlich herbeigeführten) runden Magen- und Duodenalgeschwür diffundiren Toxine aus dem Darmtrakt und verbreiten sich entlang bestimmter Diffusionswege; b) das foetale Schwein ist ein äusserst günstiger Nährboden für das Studium von Darmbakterien.

1. Zweck der 4. Experimentserie.

In dieser meiner 4. Experimentserie habe ich mir die Aufgabe gestellt, die Bedeutung der wichtigsten Darmbakterien (vor Allem des B. coli) zur Aetiologie des runden Magen- und Duodenalgeschwürs zu studiren; denn (vergl. International Medical Congress, Lisbon 1906 und Journal of the American Medical Association, June 9, 1906) ich habe durch Fütterung von B. coli in jedem Falle eine Geschwürsbildung künstlich herbeiführen können; betreffs der Natur des Geschwürs und der ihm zu Grunde liegenden feineren Principien wurde bis jetzt von mir noch nichts vorgebracht. Diese Thatsache muss um so mehr hervorgehoben werden, als man durch andere Versuchsanordnungen (mechanische Verletzung, Störung der localen Circulation, Verletzungen der Nerven- oder Gangliencentren oder Injectionen von Bakterien in das Blut) bis jetzt über die Art und Weise der Geschwürsbildung nicht weiter gekommen ist, ja in den wenigsten Fällen es überhaupt gelang, ein Geschwür zu Stande zu bringen. In ähnlicher Weise spricht sich auch Gibelli (Archives Internationales de Chirurgie, Vol. IV, Fasc. II, 1908) in seinem

Ueberblick über die Geschwürslitteratur und im Anschluss an seine eigenen Versuche mit Trauma aus.

2. Positive Fütterungsexperimente.

Es gelang mir, bei Hunden, die ich eine bestimmte Zeit hindurch mit Bouilloncultur von B. coli communis fütterte, stets ein echtes peptisches Geschwür zu erzeugen. Die Ergebnisse dieser Fütterungsversuche lassen sich in Form von 4 Hauptpunkten zusammenfassen.

a) Giebt man durch 3—4 Monate einem Hunde neben einem gewöhnlichen Fleischfutter täglich 500—2000 ccm B. coli-Bouilloncultur, so entwickelt sich ein typisches acutes rundes Geschwür im Magen oder Duodenum, das häufig Anlass giebt zu einer Perforation oder tödtlichen Haemorrhagie. Die histologische Untersuchung eines solchen Geschwüres zeigt weder Rundzelleninfiltration noch sonst irgend welches Zeichen einer Heilungstendenz.

b) Wird die Fütterung beim Hunde nach 6—8 Wochen unterbrochen, so können die mittlerweile gebildeten Geschwüre, so bald ihnen scheinbar die Entstehungsursache entzogen wurde, ausheilen, denn Schleimhaut und Drüsen ersetzen sich und die schon theilweise perforirten Muskeln füllen sich mit Bindegewebe. (British Medical Association Section of Pathology and Bacteriology. Soronte, August 1906. British Medical Journal. April 20).

c) Wird nach einer Fütterungsunterbrechung abermals B. coli-Cultur in sehr grossen Mengen bis zu 2000 ccm täglich gereicht, so kommt es zur Ausbildung heftigster Reactionen: Psychosis, Diarrhoë und Blutausfluss. Das Endresultat dieser scheinbar erhöhten Empfindlichkeit der Hunde ist stets der Tod dieses Thieres.

d) Wurde nach einer Fütterungspause (2 Monate) abermals B. coli-Bouillon, jedoch in kleineren Qantitäten und nicht täglich gereicht, so kommt es zur Bildung eines chronischen tiefen Geschwüres. (Journal of Medical Research. February 1908.)

Obgleich sehr grosse Mengen von Bakterien verfüttert wurden, so kam es doch in keinem Fall zu einer localen Infection des Magens; der Magen scheint die Massenculturen ebenso leicht zu entleeren wie gewöhnliche Nahrungsmittel. Bloss im Blinddarm und Colon finden sich vermehrte Colibacillenmengen, und sobald sich Diarrhoën einstellen, so nehmen auch die Anaëroben an Zahl zu. Dieselbe Beobachtung habe ich auch an Stühlen von Kranken, die mit Ulcus behaftet waren, gemacht, wenn ich die einzelnen Stämme der Colibacillen, um sie zu verfüttern, isolirte. (In allen diesen Fällen wurde die Diagnose „Ulcus" durch die Operation bestätigt.)

Säet man den Stuhl eines solchen Falles auf Agarplatten, so zeigen sich B. coli-Colonien bereits nach 8—10 Stunden in der zweiten Verdünnung, nach 24 Stunden zahlreiche Colonien in der dritten Verdünnung.



Das Wachsthum des B. coli ist so zahlreich, dass alle anderen noch vorhandenen Anaëroben durch sie verdrängt werden, bis schliesslich nach 5—6 tägiger Dauer gar keine anderen mehr vorhanden sind.

Diese Fütterungsexperimente mit B. coli beweisen, dass die systematische Fütterung mit dem künstlich herbeigeführten duodenalen Geschwür in Zusammenhang stehen muss. Obgleich zu keiner Zeit im Blute keinerlei Bakterien auffindbar waren und keine Symptome bakterieller Intoxication vorkamen, so agglutinirte das Blutserum dieser Thiere doch in sehr hoher Dilution. Dies zeigt sich daran, dass die Zeit, um Coagulation herbeizuführen, verkürzt ist; ausserdem wird die haemolytische Kraft erhöht; die Bakteriolyse ist dagegen wesentlich verringert und der phagocytäre Index herabgesetzt. Aus diesen Befunden könnte man schliessen, dass bei Thieren, bei denen es zu einer künstlichen Bildung von Geschwüren kommen kann, die tiefgreifenden Veränderungen im Blute mit einer toxischen Zunahme von B. coli im Colon und Blinddarm verbunden wären. Es drängen sich dabei folgende Fragen auf: unter welchen Umständen werden die Endotoxine aus B. coli frei und auf welchen Wegen vertheilen sie sich im Körper?

Ein solcher Wechsel im toxischen Zustand des Darmcanals, der auch zu Blutveränderungen Anlass giebt, wobei allem Anschein nach die Activität der Antifermente abnimmt, kann wohl die Bildung von Geschwüren veranlassen. Wird Blut und Lymphe mit mehr Toxinen überladen, und können die Antikörper dieser nicht Herr werden, dann entsteht dadurch selbstverständlich auch eine viel geringere Widerstandskraft des Körpers. Es scheint, dass die Anaëroben sowohl Bakterien als auch Fermente von Gewebszellen, ein wichtiger Factor zur Freimachung der Endotoxine der Aeroben, bilden können. Um die Activität der intestinalen Mikroorganismen zum gastrischen Geschwür zu ermitteln, um anderseits die Art und Weise der Toxinbildung und die Wege ihrer Vertheilung zu bestimmen, wurde diese Serie von Experimenten (IV) unternommen.

3. Neue Züchtungsversuche.

Culturen in vitro können natürlich nicht jene Bedingungen nachahmen, wie wir sie im lebenden Thierkörper bei Infection der Intestina finden. Andererseits sind directe Beobachtungen am lebenden Thier in der angedeuteten Richtung wegen der vielen möglichen Complicationen kaum durchführbar. Speciell ist die Züchtung von Bakterien auf der Schleimhaut lebender Thiere sehr schwer. Die längste Zeit bemühte ich mich, herausgeschnittene Schleimhaut des Magens oder Darmes als Nährböden für Mikroorganismen zu benutzen (Journal American Medical Association. March 1895); nun sind gerade die todten Epithelzellen ein sehr günstiger Nährboden für Bakterien, so dass die verschiedensten und zahlreichsten Formen hier besser wachsen als auf anderen künstlichen Medien. Beim Suchen einer Methode, wobei einerseits Schleimhaut verwendet wird, anderseits dieselbe noch „in situ“ bleibt, fand ich, dass das embryonale Gewebe von Foeten nicht nur ein ausgezeichneter Nährboden für Bakterien ist, sondern dass der Foetus selbst als Züchtungs-



raum sich hervorragend geeignet erweist. Während im Colon eines lebenden Thieres wegen der reichen bakteriologischen Flora sich bindende Schlüsse bezüglich eines einzelnen Mikroorganismus nicht ziehen lassen, kann man in dem sterilen Darm eines Foetus unter Ausschluss anderer Bakterien und Antikörper arbeiten. Da Schweinefoeten in den Schlachthäusern leicht zu verschaffen sind, wurden die folgenden Untersuchungen ausschliesslich mit solchen unternommen. Zuerst wurde eine Reihe von Versuchen vorgenommen, um zu prüfen, ob die Gewebe des Schweinefoetus steril sind und bleiben. Eine Anzahl solcher Thiere (der Uterus war zuerst auf Eis gelegt) wurde 8—14 Tage bei Bruttemperatur gehalten. Zur Controle der folgenden Versuche wurde stets ein Thier aus einem Wurf aus dem Uterus herausgenommen, in ein steriles Tuch gehüllt, zuerst auf Eis gelegt und dann ebenfalls der Bruttemperatur ausgesetzt. Niemals gelang es, weder durch Strichpräparate noch durch Culturverfahren (Glycose- und Lactosebouillon oder Milch) Bakterien nachzuweisen.

Versuchsprotokolle.

I. Ein Schweinefoetus, der bereits 3 Tage „in utero“ auf Eis gelegen war, wird geöffnet. Gewebe geruchlos, nirgends Zeichen einer Gasbildung. Alle Organe unverändert von derselben Farbe, wie wenn sie frisch wären. In der Abdominalhöhle geringe Menge Serum. Aus Blut, Leber und Darm • wurden Culturen gezüchtet, ebenso Strichpräparate aus den verschiedenen Geweben gezogen. Weder durch das Culturverfahren noch durch das Strichpräparat lassen sich Bakterien erweisen. Die Kerne aller Zellen färben sich sowohl mit Gram als auch mit Methylenblau deutlich.

II. Dieser Foetus wurde sofort (also ohne dass er vorher auf Eis gelegen war) 3 Stunden nach Schlachtung des Muttertiheres secirt. Aeusseres Colorit unverändert, geruchlos, beim Oeffnen der Bauchhöhle findet sich in derselben eine kleine Menge gelben Serums, Farbe von Magen und Därmen rosa. Protoplasma und Kerne der Zellen färben sich mit Gram, Strichpräparate bakterienfrei, auch culturell keine Bakterien nachweisbar.

III. Dieser Foetus zuerst 3 Tage „in utero“ auf Eis, dann 3 Tage bei 37 Grad im Brutofen. Bei der nunmehr vorgenommenen Section: Haut etwas trocken, Farbe der Nabelschnur und Füsse normal, geruchlos, blutgefärbtes Serum in der Bauchhöhle, alle Organe intact und normal gefärbt, Leber, Nieren, Milz weich; mikroskopische Untersuchung der Strichpräparate zeigte keine Keime, die Zellkerne färbten sich mit Gram nicht, das Protoplasma war zum Theil verändert; auch hier culturell negativer Befund.

Ausserdem wurde eine grosse Anzahl von Versuchen, um die Sterilität der Gewebe festzustellen, noch unter anderen Bedingungen vorgenommen. Aber in keinem der untersuchten Schweinefoeten fanden sich Keime. Der Befund, dass Meconium steril sein soll, findet nach diesen Beobachtungen über das foetale Gewebe eine Bestätigung. Saling hat das foetale Gewebe kürzlich auf seinen Gehalt an Spirochaeten untersucht (Centralblatt f. Bakteriologie, Bd. 43, 1906). Er fand silbergefärbte Neurofibrillen in den Organen der Foeten verschiedener Thiere (Hund, Katze, Affe u. s. w., aber nicht beim Schwein); ausserdem zeigte sich daneben Spirochaeta pallida. Insofern beweist seine Arbeit auch nur die Sterilität des foetalen Gewebes.

Die Gefahr, Schweine während der Vorbereitung und Impfung secundär zu inficiren, ist nicht grösser als die beim gewöhnlichen Arbeiten mit sterilen Nährböden. Man kann sie gut aus einem Behälter in den anderen befördern; man kann einzelne Organe, z. B. die Leber entfernen und in ein steriles Gefäss geben: man kann die Intestina herausnehmen und sie in sterile Gefässe bringen. Man kann sogar ohne Gefahr einer Infection das ganze Schwein zusammenpressen, um so das Serum zu gewinnen. Die Präparation des Gewebes wird am besten in einem kleinen sterilen Raum gemacht, während das Herausnehmen der Foeten aus dem Uterus, sowie das Impfen leicht in jedem Laboratoriumsraum vorgenommen werden kann. Schweinefoeten von ca. 8 Zoll Länge eignen sich am besten für die Arbeit. Sobald ein Thier aus dem Uterus herausgenommen wurde, soll der ganze Wurf sofort in ein steriles Gefäss gebracht werden. Wenn die Schweine aus dem Schlachthaus sofort in das Laboratorium gebracht werden, können die Gewebe noch warm, das Blut noch nicht gestockt sein. Die besten Resultate erzielt man, wenn die Impfung sofort stattfindet, oder, wenn die Thiere 1 oder 2 Tage auf Eis gelegt werden. Dort bleiben sie steril, aber nach 5—6 Tagen breitet sich Autolyse aus und kann die von den geimpften Keimen stammende Reaction verdecken. Die Autolyse scheint grösser zu sein, wenn man den Wurf „in utero" lässt, als wenn man jedes Schwein herausnimmt und jedes für sich in ein steriles Tuch einschlägt. Das hat überdies noch den Vortheil, dass zu jeder Zeit jedes Schwein für die Impfung bereit ist und eine Ansteckung wird nicht vorkommen, so lange keine Flüssigkeit mit dem sie bedeckenden Tuch in Berührung kommt.

Um zu finden, welchen Einfluss die Bruttemperatur auf das Gewebe ausübt, wurde eine Reihe von frischen Schweinen in dem Brutapparat unter 37° C. während verschieden langer Zeitdauer gelassen. Die Veränderungen der Zellkerne und des Protoplasmas wurden durch mikroskopische Untersuchung der gefärbten Strichpräparate bestimmt. Die blosse Herstellung eines Strichpräparates zerstört die Formen der Zellen nicht sonderlich, es wird durch diese Methode sogar ein gewisse Menge organischer Structuren erhalten. Unter der Einwirkung der Hitze zeigen Epithel, Blutkörperchen, Muskeln und Bindegewebe verschiedene Grade von Zersetzung; Blut und Epithel haben die geringste Widerstandskraft. Das Mesothel und das Endothel erhalten ihre Structur lange Zeit. Die Mesothelbedeckung der Leber und Niere bleibt noch intact, wenn das Parenchym schon eine flüssige Masse geworden ist; und die Schleimhaut und Muskeln der Darmwand zeigen sich schon lange in Folge vollständiger Autolyse zerstört, bevor noch das Peritoneum verändert wurde. 48stündige Bebrütung hat auf das Protoplasma denselben Einfluss wie 6- oder 8tägige Eiskastentemperatur. Anders sind aber die Veränderungen am Zellkern, indem sich dieselben in der Kälte weit langsamer zersetzen. In der Hitze tritt das Gegentheil ein: nach 2—3tägiger Bebrütung sind die Zellkerne bereits nicht mehr im Stande, Farbstoffe anzunehmen, während das Protoplasma und die Zellformen noch nicht verändert sein müssen. Der nucleolytische Process vollzieht sich ganz allmählich;



nach 36 Stunden wird das Chromatin weniger dicht und compact, bis es nur mehr ein blasses Lager von blauen Körnern bildet, welches schliesslich ganz verschwindet.

Die Impfung des ganzen Schweines wird mit einer langen (ca. 5 bis 6 mm im Durchmesser) Pipette gemacht. Nachdem man etwas von dem Impfstoff in die Pipette genommen hat, reinigt man ihre Aussenseite mit steriler Watte. Indem man das Schwein so wenig als möglich verletzt, führt man die Pipette in das Rectum oder die Nabelschnur ein, wo man mit einem sanften Druck den Impfstoff eindringen lässt; vorsichtig zieht man die Pipette wieder heraus, verstopft die Oeffnung mit steriler Watte und wischt die sie umgebende Hautfläche mit Alkohol rein. Wenn man aus der Nabelschnur zuerst Blut entfernen muss, so wird die Vene dem Impfstoff noch weniger Widerstand entgegensetzen. Es ist leicht, diese Impfung ohne jede Ansteckungsgefahr vorzunehmen.

Das foetale Schwein bietet auch noch andere Wege für die Impfung; ausser dem Rectum und der Nabelschnur kann man auch in den Mund, Augen, Haut, Peritoneum, Gehirn u. s. w. injiciren. Zur Impfung in den Magen wird ein kleiner Katheter per os eingeführt und die Keime durch diesen Katheter injicirt. Wenn man das Ende mit steriler Watte verstopft und den Katheter während der Incubationszeit an derselben Stelle lässt, vermeidet man eine Infection des Mundes, die durch das Herausziehen des Katheters leicht möglich wäre.

Das foetale Schwein ist eine ideale Züchtungsstätte für das Studium des Wachsthums von Anaëroben; mit geringen Aenderungen gilt dies auch für Aeroben. Werden die Schweine geimpft, so lange sie noch ganz frisch sind, so können die Gewebe auf die Keime eine selective Wirkung haben. Die Lungen, das Blut, die Leber, der Verdauungstrakt, die Nieren und die Haut haben nicht alle denselben Einfluss auf das Wachsthum der Bakterien, deren Entwicklung in den einzelnen Organen auch von dem Impfwege und der Incubationszeit abhängt. Die Zuchteigenheiten sind so verschieden und bei jeder Art so bestimmt, dass man die einzelnen Diffusionswege und die Toxine der Impfbakterien verfolgen kann, für welche — je nach den eingeimpften Mikroorganismen — die Gewebe verschiedene Grade der Empfänglichkeit haben.

4. B. coli-Injectionen in foetale Schweine.

Diese Versuchsreihe beschäftigt sich mit dem Verhalten intestinaler Keime, wenn als Nährböden Schweinefoeten verwendet werden; es wurde hierbei gefunden, dass sie auf jede intestinale Type mit einer anderen bestimmten Reaction antworten. Zuerst berichte ich hier über Impfungen mit B. coli communis und mit Gasbacillus und im Anschluss daran über den wahrscheinlichen Einfluss, den dieselben auf Geschwüre im Magen und Duodenum nehmen. Die verschiedenen Arten von Colonbacillus, die bei diesen Impfungen verwendet wurden, waren alle aus Stühlen von Patienten gezüchtet, bei denen ein gastrisches Geschwür durch Operation nachgewiesen wurde.

Den Gasbacillus entnahm ich Fällen von Diarrhoen.



Die B. coli-Injectionen wurden in die Nabelschnur, das Rectum und den Magen gemacht. Sowie die B. coli-Keime das Gewebe einnehmen, so greifen sie auch die Zellkerne an. Nach einer Incubation von ein paar Stunden zeigt sich bei einem geimpften Schweinefoetus eine allgemeine Nucleolysis, hauptsächlich der Epithelzellen; nach 24 Stunden lösen sich auch die Zellen der Muskeln und des Bindegewebes. In den gefärbten Strichpräparaten aus einem solchen Schwein zeigt sich die Leber als eine Masse von grossen rosagefärbten Zellen, die etwas körnig und in der Form intact sind; die Kerne bleiben aber ungefärbt. Auch die charakteristischen embryonalen Zellen der Leber haben ihre Zellkerne verloren. Färbungen mit Haematoxylin und Eosin geben ein sehr genaues Bild des nucleolytischen Processes. Wenn das Chromatin in feine Körner zerbröckelt, so sammeln sich Flüssigkeitskügelchen am Rand der Kerne, die schliesslich in eine unregelmässige Masse von Blau verschmelzen. Diese Körnchen können die Photoplasmadetritusmasse der Zellen so durchdringen, dass man selbst mittelst Gramfärbung die Farbe schwer wegbekommt und die Strichpräparate statt des gewöhnlichen Rosa immer einen purpurnen Anflug behalten. Die Keime findet man immer in Gruppen um die einzelne Zelle. Makroskopisch besteht die Leber aus einer flüssigen weichen Masse, und wenn die Impfung durch die Nabelschnur stattfindet, so tritt diese Autolyse 5—6 Stunden, nachdem das Schwein in den Brütofen kam, ein. Die Niere wird auch sehr weich unter dem Einfluss von B. coli, jedoch nicht in dem Masse wie die Leber. Die übrigen Organe zeigen keine besonderen Eigenheiten; innerhalb der ersten 24 Stunden sind sie normal gefärbt, kein Gas und kein besonderer Geruch bildet sich, doch zeigen alle unter dem Mikroskop ausgedehnte Nucleolysis. Ist das Schwein lange genug bebrütet worden, so zeigt sich die Schleimhaut des Magens und des Duodenums deutlich zerfressen. Injectionen in das Colon scheinen diese Resultate schneller herbeizuführen als Injectionen in die Leber und den Magen; ein viel heftigeres Wachsthum wird durch das Colon als durch irgend eine andere Stelle erreicht.

Eine andere auffallende Eigenheit des mit B. coli geimpften Schweinefoetus ist die Seltenheit der Keime im Gewebe. Selbst nach 2tägiger Bebrütung bei 37° C. zeigt sich mikroskopisch eine geringe Anzahl von Keimen in den Strichpräparaten.

Anderseits werden sich schon nach 2—3stündiger Bebrütung active Culturen aus den anderen Organen züchten lassen. In den frühen Wachsthumsstadien sind die Keime ungewöhnlich gross, besonders in der Leber und dem Colon; sie sind ausserordentlich beweglich, ihre Enden sind abgestumpft und färben sich Gram-negativ. Wenn man sie auf künstlichem Nährboden isolirt und ansetzt, so sind die Züchtungseigenheiten dieselben.

Nach 3—4tägigem Wachsthum zeigen sich die Gewebe des Schweines viel reichhaltiger an Keimen; dieses Resultat kann schon viel früher erlangt werden, wenn man Abdomen- und Thoraxhöhle aufmacht und Luft zutreten lässt. Es ist möglich, dass unter anaërobischen Verhält-



nissen die Keime in ihren ersten Wachsthumsstadien von den Zellfermenten digerirt werden. Unter dem Mikroskop zeigen sich digerirte Reste von Bakterien; und überdies würde die nucleolytische Thätigkeit der Gewebe für so wenige Keime viel zu markirt erscheinen.

Versuchsprotokolle — Serie II. Schweine mit B. coli communis injicirt.

B. coli Schwein I. Bouillonculturen aus B. coli (aus dem Stuhl eines Patienten mit gastrischem Geschwür) wurden einem foetalen Schwein durch die Nabelschnur injicirt. Das Schwein wurde 42 Stunden bei 37° C. bebrütet. Nachher zeigt sich: Farbe rosa, kein Gas in der Haut oder der Subcutis, jedoch eine geringe Menge Serum in der Bauchhöhle, Körperhöhlen mit Blut gefüllt, kein besonderer Geruch, die Leber etwas digerirt, eine geringe Menge Gas, Milz weich, kein Gas in den Intestinen, die normal aussehen, Niere intact und fest, Herz und Lungen ebenso, Herzmuskel blass. Ausser der Leber sah das ganze übrige Schwein normal aus.

Mikroskopische Untersuchung:

Nabelschnur: Beträchtliche Anzahl kleiner B. coli, viele bakteriolytische Formen.

Leber: Wenige B. coli, aber sehr grosse; in keinem Theil der Leber irgend welche Keime; ein Stück der Leber wurde über Nacht bebrütet, zeigte dann eine Zunahme von oberflächlichen Keimen, aber keine bemerkenswerthe Zunahme von Keimen im Inneren des Gewebestückes; die bebrüteten Keime waren länger. Die Leberzellkerne liessen sich nicht färben, weder mit Gram, noch mit Haematoxylin. Das Protoplasma durchwegs zersetzt.

Herzblut: Die Zahl der sehr grossen B. coli beträgt 8—10 in einem Feld; die rothen Blutkörperchen sind nur wie Schatten, aber intact; die rothen Blutkörperchen waren voll von nucleären Granula; die Nuclei sichtlich aufgebrochen.

Lungen: Wenige Keime, nur 1—2 in einem Feld, die Zellen behalten die Kernfärbung besser als in anderen Geweben.

Magen: Wenig Keime, 4—5 in einem Feld, wo Epithel ist; Zellen stark zersetzt.

Niere: Keine Keime; Gewebe zersetzt; einige Zellkerne intact.

Dünndarm: Keine Keime; Kerne sehr granulirt; Form der Zellen intact. Proben wurden aus dem Darmlumen entnommen.

Dickdarm: ebenso.

Milz: Wenig Keime; die Zellen ziemlich stark zersetzt; einige Nuclii intact.

Chemische Untersuchung:

Die blutige Flüssigkeit aus der Bauchhöhle ergab keine Reaction auf Pepton (Biuret-Reaction). Active Culturen aus B. coli auf künstlichen Nährböden wurden aus Blut, Leber und Intestinen gemacht.

B. coli Schwein II. Das Schwein wurde von einem Wurf genommen, der 12 Stunden auf Eis gelegen hatte. Als Material zur Impfung wurde eine 3 Tage alte B. coli-Cultur verwendet, die aus dem Stuhl eines Patienten mit Colongeschwür gewonnen war. 10 Stunden bei 37° C. bebrütet. Bei der Section des Thieres zeigte sich keine Verfärbung, kein Geruch: das Serum der Peritonealhöhle leicht mit Blut gefärbt; Leber zu einer weichen Masse verschwommen, aber die Glisson'sche Kapsel intact; geringe Menge von Schaum in der Peritonealflüssigkeit; alle Viscera intact und normal gefärbt; kein Gas; Farbe der Nabelschnur rosa wie gewöhnlich; keine Einrisse im Magen. Strichpräparate und Bouillonculturen werden aus den Organen und dem Blut gemacht. Gramfärbung.



Lungen: Sehr wenig Keime; Nuclei nicht färbbar; Protoplasma intact.

Herz: Wenig verstreute Keime: Kerne aufgebrochen; wenig Schatten, einige Nuclei von Muskelzellen färben sich schwach, die Mehrzahl ist zersetzt.

Leber: Sehr wenig Keime; Kerne nicht färbbar; Protoplasma intact.

Magen: Einige Nuclei färbbar; Protoplasma intact; die wenigen Keime sind klein.

Niere: Vollständiger Verlust der Kernsubstanz. Protoplasma intact; Keime wenig, aber gross. In allen Geweben waren die Keime beweglich, stabförmig, mit abgerundeten Enden. Gram negativ. Nach 12 Stunden zeigten die Culturen actives Wachsthum.

B. coli Schwein III. Injectionen mit B. coli communis wurden in das Rectum eines foetalen Schweines gemacht, das 12 Stunden auf Eis gelegen hatte.

Das Schwein wurde dann 5 Tage bebrütet. Bei der Section zeigte sich vollständige Zersetzung aller Viscera mit Ausnahme des Darmcanals, welcher noch ganz intact war. Eine Untersuchung des Magens zeigte verschiedene kleine Erosionen oder geschwürsähnliche Flächen in der Schleimhaut. Diese Erosionen wurden immer nur erlangt, wenn die Bebrütung nicht weniger als 4—5 Tage gedauert hatte.

Injectionen mit Gasbacillus.

Ganz verschieden verhält sich der Gasbacillus, wenn er in das foetale Schwein injicirt wird. Bald, nachdem das Schwein in den Brutofen kommt, fängt es an, zu schwellen, in 5—6 Stunden knistert die Haut und die Viscera füllen sich mit Gas. Nach 24 Stunden bilden sich Blasen an der Oberfläche, welche schliesslich so gross wie Hühnereier werden und zerplatzen. Das Serum aus diesen Blasen scheint aus den Körperhöhlen in die Haut gedrängt zu werden; denn wenn man die Geschwüre öffnet, so findet man Thorax- und Abdomenhöhle immer leer, die sonst bei ungeimpften Schweinen stets mit einem blutgefärbten Serum gefüllt sind. Aus dem Körper des Schweines scheidet sich eine Flüssigkeit aus, die das bedeckende Tuch durchtränkt. Sie hat einen penetranten Geruch. Wird das Schwein nach einer 8—10stündigen Bebrütung geöffnet, findet man die Organe auf's äusserste zersetzt. Gasbläschen sind überall unter dem Peritoneum, besonders dicht unter der Glisson'schen Kapsel. Nachdem die Leber geplatzt ist. setzt sich das Gewebe in eine weiche Bläschenmasse um; das Gewebe selbst wird lederähnlich.

Die Intestina sind die letzten, die sich erhalten. Der Gasbacillus wächst üppig in allen Organen, besonders aber in der Leber und den Intestinen. Lungen und Blut enthalten nicht so viele Keime. Aerobische Bouillonculturen aus dem Gewebe sind steril; Culturen aus der Leber zeigen dagegen üppiges Wachsthum. Der Gasbacillus greift die Kernsubstanz nur wenig an. Selbst in einem 36 Stunden lang bebrüteten Schwein sind die Kerne in allen Geweben noch färbbar, da die Chromatinsubstanz, obwohl in Fragmente zerrissen, noch immer dicht und compact ist. Das steht in auffallendem Gegensatze zur Wirkung des B. coli. In der Leber und in den Intestinen sieht man viele bakteriolytische Formen des Gasbacillus. Diese bestehen aus einer zartgefärbten Schale des Bacillus, die ein paar Gram-positive Granula einschliesst. Diese Granula häufen sich stellenweise auch um den Rand der Keime. In



der Leber färben sich die Kapselbacillen besser als in den anderen Organen.

Ist in einem Stuhle eine abnorme Menge von Gasbacillus vorhanden, oder ist in irgend einer Weise das normale Verhältniss zwischen der Bacillusthätigkeit und der Colongruppe gestört, so werden beide Keimarten sich im foetalen Schwein nicht gleich entwickeln, wenn mit dem Stoff eines solchen Stuhls injicirt wird. Die Culturen können wohl Beide — Aeroben und Anaëroben — aufweisen, nicht aber das foetale Schwein, hier entwickeln sich Anaëroben nur aus Fällen intestinaler Infection. Ein combinirtes Wachsthum von B. coli und Gasbacillus kann beim Schwein nur erreicht werden, wenn man zuerst eine reine B. coli-Cultur in das Rectum einführte und dann 12 Stunden bebrütete; dann injicirte man Gaskeime in die Nabelschnur und bebrütete wieder 12 Stunden. Diese Impfmethode erhöhte die Activität des Colonbacillus in den Geweben; auch die Giftigkeit nahm zu, wie die Seruminjection in Kaninchen gezeigt hat. Bei solchen Infectionen kann der Colonbacillus der bösartigere Keim sein, dadurch, dass sein intracellulares Toxin durch die Activität des Fermentes des Gasbacillus in Freiheit gesetzt wird.

Versuchsprotokolle. Serie III. Mit Gasbacillus injicirte Schweine.

Schwein I. 36stündiges Wachsthum des Gasbacillus in einem foetalen Schwein, aus einem Fall von intestinaler Infection. Die Injection wurde in die Nabelschnur gemacht, deren Ende dann mit steriler, in 95 proc. Carbol getränkter Watte verbunden wurde. Bei der Section zeigte sich: Das Schwein war sehr durch Gas aufgebläht, besonders im Kopf, beiden Schultern und Oberschenkeln. Sehr grosse Blasen auf der Epidermis sammelten sich an Schulter und Oberschenkel. Der grösste Gasdruck war in der Haut. Alle Organe waren intact.

Intestina: Gebläht, Gas unter dem Peritoneum.

Magen: Voll von Flüssigkeit, Gas unter dem Peritoneum, keine Erosionen.

Leber: Knistert, theilweise digerirt.

Milz: Weich, zerrissenes Gewebe, kein Gas.

Nieren: Weich, Gas unter den Kapseln.

Thorax: Voll von Gas, Zwerchfell herabgedrückt.

Lungen: Normal, kein Gas.

Herzmuskel: Hellfarbig, kein Gas.

Knochen des Kopfes: Rein, das Gewebe nicht angewachsen, Knochen leicht von einander zu trennen.

Mikroskopische Untersuchung:

Leber: Gasbacillen anwesend.

Dünndarm: Wenige, grosse Bacillen.

Dickdarm: Viele, kurz und dick.

Magen: Wenige, kurz und dick.

Niere: Beträchtliche Anzahl von sehr langen Formen.

Zunge: Sehr wenige.

Linker Thymuslappen: Viele, kurz und dick.

Lunge: Kurze und dicke Bacillen.

Herzmuskel; Wenige, klein; keine Diplokokken zu finden.



Die Bacillen waren Gram-positiv, nicht beweglich und zeigten bei geeigneter Färbung Kapseln.

Culturen aus den Geweben zeigten reichliches Wachsthum an Gasbacillen.

Schwein II. Dieses Schwein wurde aus dem Wurf genommen, sobald es aus dem Schlachthaus kam, dann mit einer reinen B. coli-Cultur injicirt und 12 Stunden bei 37° C. bebrütet. Dann wurde eine Cultur von Gasbacillus in die Nabelschnur injicirt und wieder 12 Stunden bebrütet.

Die Section zeigt: Das Schwein war mässig mit Gas gebläht; stinkender Geruch; Leber erfüllt mit Gasbläschen, Kapsel geborsten; Körperhöhlen erfüllt mit blutigem Serum.

Die mikroskopische Untersuchung der Gewebe zeigte sowohl Gasbacillus als auch B. coli. Fermentationstubenculturen waren für beide Keime positiv. Das Serum dieses Schweines in Kaninchen injicirt hatte nach 2 Tagen den Tod zur Folge.

Solche Versuche wurden an 150 foetalen Schweinen vorgenommen und die erhaltenen Resultate waren stets dieselben; so dass man annehmen kann, dass die immer daraus folgende Cytolysis der foetalen Zellen das Resultat einer Injection von B. coli-Bouillon bedeutet: man kann an die Möglichkeit eines Zusammenhanges zwischen dieser Cytolysis und der durch B. coli-Fütterung am lebenden Thier erlangten denken. Da die Keime und ihre Toxine sich durch Diffusion fortbewegen können, so ist auch der Weg gezeigt, in welcher Art und Weise Toxinsubstanzen oder Mikroorganismen sich auch im lebenden Thier verbreiten können.

Schlussbemerkungen.

A) Bei Vorkommen von rundem Magen- oder Duodenalgeschwür diffundiren Toxine von den Eingeweiden aus entlang ganz bestimmter Pfade.

B) Sterile Schweinefoeten bilden speciell für das Studium der Darmbakterienflora einen äusserst werthvollen und günstigen Nährboden.

C) Die typischen und stets eindeutigen Kernveränderungen, die durch diese Experimente hervorgerufen werden, lassen sich histologisch leicht verfolgen. Mit den Aenderungen, die in den Seris vorkommen, gewinnt man eine neue Methode, die die „Vivo"- mit den „Vitro"-Experimenten zu vereinen scheint.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel XVI—XIX.

Fig. 1. Tiefe runde Duodenalgeschwüre.

Fig. 2. Schnitt durch den Hundemagen. Erstes Stadium der Geschwürsbildung. Die schwarze Masse auf der Oberfläche und die fingerförmigen Fortsätze zwischen den Krypten bestehen aus einem Gemenge von Schleim, Zelldetritus und Blutserum. (Haematoxylin und Eosin-Färbung.)

Fig. 3. Schnitt durch den Hundemagen. Weiteres Stadium mit bereits bestehender Nekrose der Schleimhaut. Der Schorf hängt noch an der Geschwürshöhlung. Das oberflächliche Epithel ist schon verschwunden, ausserdem Zerstörung der glandulären Structur. (Haematoxylin und Orange G.)



Fig. 4. Hundemagen. Weiteres Stadium, wo bereits die Cytolyse bis zur Muscularis vorgedrungen ist mit bereits beginnender Eröffnung der kleinen Blutgefässe. (Haematoxylin, Eosin.)

Fig. 5. Flaches Geschwür. Ohne Zeichen einer Entzündung. (Fehlen von Rundzellen und Leukocyten.)

Fig. 6. Man sieht, wie die Zahl der Säurezellen relativ zunimmt, während die Hauptzellen (nur mehr zerstört zu sehen) abnehmen.

Fig. 7. Cytolysis der Säurezellen, dieselben sind grösser und nehmen an Zahl zu. Zwischen ihnen sieht man die Degeneration von einigen Hauptzellen.

Fig. 8. Perforation eines chronischen peptischen Magengeschwürs.

Fig. 9. Chronisches Duodenalgeschwür.

Fig. 10. Perforation eines chronischen Duodenalgeschwürs.

Fig. 11. Chronisches Duodenalgeschwür, in der Perforationsöffnung sieht man noch die Schleimhaut und die Ränder des Geschwürs.



XLIV.

Ueber den Einfluss des Seeklimas und der Seebäder auf den Menschen.

Von

A. Loewy, Franz Müller, W. Cronheim (Berlin), **A. Bornstein** (Hamburg).

(Hierzu Tafel XX—XXIII.)

Inhalt.

Seite

1. Einleitung 627
2. Allgemeine Beschreibung der Versuche 629
3. Art der Ernährung 629
4. Eiweissstoffwechsel und Energiewechsel 632
5. Die Fettverdauung 634
6. Der calorische Umsatz 634
7. Der respiratorische Stoffwechsel 636
8. Der respiratorische Quotient 638
9. Blutbildung 640
10. Pulsfrequenz und Blutdruck 643
11. Die Körpertemperatur 655
12. Der Wasserwechsel 657
13. Der Kochsalzwechsel 661
14. Beobachtungen über den Kochsalzgehalt der Seeluft und die Lichtwirkung an der See 663
15. Schlussbetrachtung 667
16. Anhang. Belege 668

1. Einleitung.

So alt und feststehend die Ueberzeugung von der heilsamen Wirkung klimatischer Einflüsse ist, und so vielfältig Klimakuren mit Erfolg zu Heilzwecken verordnet und benutzt werden, so gering sind doch grossen Theils noch unsere Kenntnisse von den Ursachen der beobachteten Heileffecte. Das rührt daher, dass uns noch eine genügende Einsicht in die Wirkungen fehlt, die ein bestimmtes Klima auf die Functionen des gesunden Organismus auszuüben vermag. Erst nach Feststellung dieser sind wir in der Lage, die Einwirkungen auf den kranken Körper zu verstehen und rationell von ihnen Gebrauch zu machen.

Vor einigen Jahrzehnten erst, zugleich mit dem Aufblühen der physikalisch-therapeutischen Bestrebungen begannen exact durchgeführte Untersuchungen über die Veränderungen, die einzelne klimatische Factoren auf den gesunden Organismus ausüben. Aber unsere bisherigen Erfahrungen

über den Effect eines Gesammtklimas sind doch zu lückenhaft, um uns die wissenschaftlichen Grundlagen einer medicinischen Klimatologie zu liefern. Diese bewegt sich im Wesentlichen noch auf rein empirischem Boden mit Ausnahme eines Klimas, nämlich des Gebirgsklimas.

Seine Wirkungen sind nach vielfältigen Richtungen hin genau erforscht worden. Dabei zeigte sich, dass ihm zahlreiche, wohl charakterisirte Wirkungen zukommen, die, um nur die wesentlichsten zu nennen, den Gesammtumsatz, den Eiweissumsatz, die Blutbildung betreffen.

Der Gesammtumsatz erfährt eine Anregung, es zeigt sich eine Tendenz zum Eiweissansatz und eine deutliche Vermehrung der Blutmenge, der Blutzellen und des Blutfarbstoffes.

Unter den einzelnen Klimafactoren, die diese besondere Wirkung auszuüben vermögen, scheint die verminderte Sauerstoffspannung von besonderer Bedeutung zu sein. Daneben ist aber eine Reihe anderer, im Hochgebirgsklima vorhandener Factoren von Wichtigkeit. So die intensive Besonnung, der Reichthum an chemisch wirksamen Strahlen, der Wassergehalt der Luft und ihre Bewegung, u. A.

Viel weniger wissen wir über die Wirkungen des Seeklimas, die in ausgedehnteren Untersuchungen bisher nicht erforscht wurden.

Und doch stellt das Seeklima, ebenso wie das Höhenklima ein geschlossenes charakteristisches Ganzes dar, das vom practisch medicinischen Gesichtspunkte an Bedeutung nicht hinter dem Höhenklima zurücksteht. Durch die Aufhellung seines Einflusses auf die verschiedenen Functionen des Organismus durfte man hoffen, für das ärztliche Handeln Hinweise zu erhalten, wie sie die Untersuchung des Höhenklimas für dieses geliefert hat. Zugleich aber musste ein Vergleich mit der Wirkung des Höhenklimas erkennen lassen, welche Factoren in beiden für die Beeinflussung dieser oder jener Function ausschlaggebend sind.

Diese Ueberlegung hatte zwei von uns (Loewy und Müller) schon im Jahre 1903 veranlasst, einige Selbstversuche über die Wirkung des Seeklimas und der Seebäder auf den Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureproduction anzustellen. Die Versuche hatten zu einem Resultat geführt, das geeignet war, die Anschauungen der Praxis über die „Anregung des Stoffwechsels“ an der See zu stützen. Zur eingehenderen Prüfung der Wirkung des Seeklimas war es aber nothwendig, die Untersuchung in viel grösserem Maassstabe wieder aufzunehmen und neben dem Studium des respiratorischen Gaswechsels an einer grösseren Anzahl von Personen einen vollständigen, auch den Eiweissumsatz einschliessenden, durch viele Wochen fortgesetzten Stoffwechselversuch auszuführen. Im Rahmen dieses Stoffwechselversuches sollte gleichzeitig die Perspiratio insensibilis, die Beeinflussung der Blutbildung und der Circulation, sowie der Athemmechanik untersucht werden.

Das practische Interesse eines derartig gross angelegten Versuches erklärt es, dass dem einen von uns von einer Seite, die sonst rein wissenschaftlichen Untersuchungen fernsteht, die nicht geringen Mittel zu seiner Durchführung zur Verfügung gestellt wurden, nämlich von den im Deutschen Nordseebäderverbande vereinigten Vorständen der Deutschen Nordseebäder und von einer Reihe in diesen thätiger Collegen. Allen diesen wollen wir



auch an dieser Stelle unseren besten Dank für ihre hilfsbereite Unterstützung aussprechen. Wenn einzelne Fragen nicht in der Ausdehnung bearbeitet wurden, wie es anderen und uns selbst wünschenswerth erscheinen möchte, so lag das an der relativen Beschränktheit unserer Mittel. Wir sind nicht so glücklich gewesen, aus wissenschaftlichen Fonds einen von uns erbetenen Zuschuss zu erhalten, trotzdem durch unsere Arbeit die noch fehlende wissenschaftliche Basis für die therapeutische Verwendung des Seeklimas sowie der Seebäder geschaffen werden sollte.

2. Allgemeine Beschreibung der Versuche.

Der Versuchsplan für jede Einzelfrage theilt sich naturgemäss in die Prüfung der Wirkung des Seeklimas allein und der Wirkung des mit Seebädern verbundenen Seeaufenthaltes.

Loewy, Müller, Cronheim, alle drei an Stoffwechselversuche gewöhnte Individuen, begannen am 10. August 1908 mit dem Stoffwechselversuch in Berlin, Bornstein, in genau derselben Weise in Göttingen. Ohne die Ernährung mit der vollkommen analysirten und in ihrem Wärmewerth ermittelten Nahrung zu unterbrechen, reisten sie am 16. August nach dem vorher bestimmten Nordseebade und setzten den Versuch nunmehr gemeinschaftlich fort. Hinzu kam dort als ein an das Nordseeklima Gewöhnter, Dr. med. Helwig, der seit mehreren Monaten im Nordsee-Sanatorium des Herrn Dr. Gmelin auf Colonie Südstrand-Föhr thätig war.

Die ersten 10 Tage an der Nordsee wurden in der gleichen Art verbracht, wie man es gewöhnlich beim Aufenthalt im deutschen Nordseebadeort zu thun pflegt: Man hielt sich möglichst viel am Strande auf, machte kürzere, nicht anstrengende Spaziergänge, badete aber zunächst nicht.

Am 27. bezw. 28. August wurde mit den Seebädern begonnen, und wenn nicht zwingende Gründe es verhinderten, täglich gebadet. Am 11. September kehrten wir mit Ausnahme von Helwig, der schon früher aus persönlichen Gründen den Versuch aufgeben musste, nach Berlin zurück und hatten dort eine kurze Nachperiode von 3 Tagen.

An den Respirationsversuchen, deren eine grössere Zahl in Berlin vor und nach der Reise, sowie an der Nordsee ausgeführt wurden, war ausser den Genannten Frau Dr. med. Cronheim activ und passiv betheiligt. Zur Untersuchungen der Wirkung des Klimas und der Bäder auf die Blutcirculation stellten sich uns noch eine grössere Reihe von Collegen und Curgästen sowohl an der See, wie in Berlin freundlichst zur Verfügung (conf. die Anhangstabelle No. XVII und XVIII, S. 676 ff.).

Blutmengenbestimmungen wurden an 9 Hunden des gleichen Alters vorgenommen, einige Hämoglobinbestimmungen auch an Loewy, und ausserdem eine grössere Anzahl von Mäusen zur Untersuchung des Wassergehaltes des Körpers in Berlin und an der See benutzt.

3. Die Art der Ernährung.

Die zur Verwendung kommenden Nahrungsmittel wurden in genügend grossen Quantitäten eingekauft und vor Beginn des Versuches auf Zusammensetzung und Brennwerth analysirt mit Ausnahme der Butter. Die



gewählte, fast salzfreie Butter wurde in mehreren, je ca. 8 Tage reichenden Quantitäten stets von derselben Gutsverwaltung bezogen und von jeder Sendung Proben zur Analyse gebracht. Der zunächst eingekaufte Käsevorrath (Chesterkäse) reichte bis zum 9. September, also fast bis zum Ende der Versuchsreihe. Von da ab wurde ein im Badeorte selbst gekaufter ähnlicher Chesterkäse genommen. Der erste Käse veränderte seine Zusammensetzung im Laufe der Wochen so gut wie gar nicht; der zweite weicht, wie Tabelle II (S. 668) des Anhanges ergiebt, in seinem Brennwerthe gar nicht, etwas in seinem Stickstoff- und Fettgehalt von dem ersten ab. Die Fleischnahrung sollte aus einer im Grossen hergestellten Beefsteakconserve bestehen, wie sie sich bei den früheren Versuchen von Zuntz und seinen Mitarbeitern u. A. am Monte Rosa sehr bewährt hatte. Da die früher damit betraute Conservenfabrik die Herstellung leider nicht übernehmen konnte, wandten wir uns an eine andere, die unter Aufsicht des einen von uns die Herstellung übernahm. Wir glaubten so vor Störungen ganz gesichert zu sein, zumal auf Brot, das bei dem Stoffwechselversuch am Monte Rosa, obwohl in sehr geringer Menge genossen, doch Unsicherkeiten im Gefolge gehabt hatte, ganz verzichtet wurde. An seine Stelle traten Albert-Cakes. Leider zeigte sich am 1. Versuchstage bei der ersten Mittagsmahlzeit, und zwar gleichmässig in Berlin, wie bei Bornstein in Göttingen, dass die Beefsteakconserve nicht zu geniessen war. Wir wurden dadurch in die Zwangslage versetzt, ein sofort und dauernd erhältliches, relativ constant zusammengesetztes Material an Stelle der Beefsteaks zu wählen, von dem wir sicher waren, dass wir es fünf Wochen hindurch ohne Störungen des Appetits geniessen konnten. So wählten wir besonders salzarmen Lachsschinken, der uns in Mengen von etwa je 10 Pfund frisch geliefert wurde. Die Analysen haben gezeigt, was man schon von vornherein annehmen durfte, dass der Lachsschinken doch an Gleichheit der Zusammensetzung hinter einer sachgemäss hergestellten Fleischconserve zurücksteht. Die Ungleichheit, die auf der verschiedenen Menge Randfettes beruht, suchten wir dadurch zu beseitigen, dass wir jedem eine gleiche Menge reinen Fleisches und von Fett zutheilten. Aber auch der Fett-, Stickstoff- und Wassergehalt der verschiedenen Schinken zeigte Differenzen. Das ergaben Doppelanalysen, die an Mischproben ausgeführt wurden, welche von verschiedenen Stellen der einzelnen Sendungen entnommen waren. Da aber während der Vor- und Nachperiode und jeder der beiden Perioden an der See die Schinken aus mehreren Sendungen verzehrt wurden, trotzdem aber im Stoffwechsel ein erkennbarer Einfluss dieses Wechselns nicht zum Ausdruck kam, halten wir es für erlaubt, den Mittelwerth aus Doppelanalysen von vier Sendungen zu Grunde zu legen. (Die Berechnung unter Benutzung der Analysen der einzelnen Sendungen zeigte uns, dass das Ergebniss dadurch nicht verändert wird.) — Den ersten Tag, an dem die Beefsteakconserven genommen wurden (Bornstein ass sie zwei Tage trotz Widerwillens) lassen wir bei der Betrachtung ganz weg.

Art und Menge der von jedem von uns genossenen Nahrung finden sich auf der folgenden Tabelle I verzeichnet, Zusammensetzung und Brennwerth jedes Nahrungsmittels sind auf Tabelle II im Anhang enthalten.



Tabelle I.

Nahrung ausser Küchennahrung pro Tag.

Nahrungsmittel	Bornstein g	Cronheim g	Loewy g	Müller g
Cakes	180	80	80	150
Marmelade	130	125	75	100
Zucker	30	20	—	60
Käse	100	80	80	70
Butter	120	80	100	70
Schinken	250	250	250	250

Tägliche Küchennahrung pro Person in Gramm.

I.	Reis	50	mit 4,3—4,4 NaCl.
	Carotten	20	
	Butter	30	
II.	Reis	50	
	Bohnen	20	
	Butter	15	
	Oel	13,2	
III.	Kartoffeln	50	
	Schoten	20	
	Butter	30	

Die Nahrungsmengen wurden so eingerichtet, dass der Einzelne seinen Energiebedarf decken, sein Körpergewicht bewahren sollte. Die Stickstoffaufnahme betrug dabei etwa 13—17 g (cf. Tabelle III—VI, S. 669ff.).

Zum Frühstück wurde ausser Thee: Butter, Cakes, Marmelade (Orangenmarmelade von Keiller) und von Einzelnen etwas Käse genommen. Das Mittagessen wurde für alle gemeinsam bereitet, und zwar unter ständiger Aufsicht von Frau Dr. Cronheim, deren aufopferungsvoller Thätigkeit allein wir es verdanken, dass der Stoffwechselversuch in angenehmer und glatter Weise sich abwickelte. Es wurde der Köchin von den analysirten Vegetabilien (jeden 3. Tag abwechselnd Carotten, Erbsen, Bohnen) die Gesammtmenge zugewogen, ebenso eine bestimmte Menge Butter und Salz. Die Salzmenge wurde deshalb gleich gehalten und in allen Nahrungsmitteln festgestellt, weil wir beabsichtigten, den vollständigen Kochsalzstoffwechsel zu ermitteln. Ausserdem assen wir zwei Tage hintereinander Reis mit bestimmter Menge Butter und Wasser angesetzt. An jedem dritten Tage, an dem es zugleich Erbsen gab, an Stelle des Reises Kartoffeln, als Brei oder gebraten, hergestellt aus einer Kartoffelconserve. Die Casserolle mit dem fertigen Essen wurde von uns abgewogen, das Gewicht der Casserolle war bekannt, und die Inhaltsmenge in vier (bezüglich, solange Herr Helwig am Versuch theilnahm, fünf) gleiche Theile getheilt, so dass die mit der Mittagsmahlzeit aufgenommenen Mengen Wassers auch bestimmt sind.

Der Rest der für einen Jeden bestimmten Nahrung wurde nach Gutdünken über den Tag vertheilt und zum Abendessen genossen. Dabei stellte sich bald für jeden eine Gleichmässigkeit der Nahrungsaufnahme

heraus, so dass vom ersten bis zum letzten Tage fast gleich viel auf die einzelnen Mahlzeiten kam.

Auch die Flüssigkeitsaufnahme (Wasser, dünner Thee und Kaffee) wurde während des ganzen Tages genau zugemessen, die Mengen aber dem Belieben des Einzelnen anheimgestellt.

Auf Grund der zuvor ausgeführten Analysen wurden so grosse Mengen der einzelnen Nahrungsmittel täglich zugeführt, dass stickstoffhaltige Substanz wie Gesammtcalorien sich täglich fast gleichblieben.

4. Die Wirkung des Seeklimas und der Seebäder auf den Eiweissstoffwechsel und den Energiewechsel.

Eine Betrachtung der im Anhange folgenden Tabellen der vier Theilnehmer (Tab. III—VI, S. 669) — Helwig musste fortgelassen werden, da er an derartige Versuche nicht gewöhnt war und den Versuch nur mit grossen Schwierigkeiten und unter Störung der Verdauungsthätigkeit fortsetzte — ferner der zusammenfassenden Tabelle VII, sowie der Diagramme No. I auf Tafel XX, in welchen die Stickstoffbilanz aufgezeichnet ist, ergiebt, wenn wir zunächst die Periode in Berlin bezügl. Göttingen mit den ersten 10 Tagen an der See vergleichen, keine irgendwie charakteristische Aenderung im Eiweissstoffwechsel.

Die Ausnutzung der stickstoffhaltigen Substanzen (vergl. Stab 4 der Tabellen III—VI) ändert sich nur um Decigramme für die Mittel der einzelnen Perioden, also um Werthe, wie sie sich auch ohne weitere Beeinflussung im Verlaufe eines Stoffwechselversuches finden.

Aber auch der Eiweisszerfall ändert sich so wenig, dass sich die Stickstoffbilanz unter der Wirkung des Seeklimas annähernd oder ganz ebenso stellt, wie vorher im Binnenklima, wie die Mittelwerthe der einzelnen Perioden auf Stab 6 der Tabelle VII zeigen. Es besteht bei uns allen praktisch Stickstoffgleichgewicht; wenn wir in Betracht ziehen, dass die Stickstoffabgabe von der Haut nicht berücksichtigt wird, verschwindet die anscheinende minimale positive Bilanz bei Bornstein, Cronheim und Müller.

Mit Beginn der Seebäder dagegen ändert sich das Bild. Die Eiweissausnutzung bleibt zwar auch jetzt unbeeinflusst, aber die Stickstoffbilanz zeigt Abweichungen gegen den bisherigen Stand. Die Mittelwerthe für die einzelnen Perioden (conf. Tabelle VII, Stab 6) ergeben für Müller eine deutliche Umkehrung der Bilanz nach der negativen Seite, also im Sinne einer Zunahme der Eiweisszersetzung, bei Bornstein dagegen deutlich das Umgekehrte, einen Eiweissansatz. Auch bei Loewy tritt ein, wenn auch geringer Eiweissansatz ein, seine Bilanz wird jetzt positiv. Bei Cronheim dagegen ist auch während der Bädertage keine Wirkung zu constatiren. Das mittlere Niveau der Bilanz bleibt gleich hoch.

Viel deutlicher als aus den Mittelwerthen geht das Verhalten der Stickstoffbilanz aus einer Betrachtung der einzelnen Tageswerthe hervor, wie aus den Anhangstabellen III—VI, Stab 7, und besser noch aus dem Diagramm No. I auf Tafel XX zu ersehen ist.



Tabelle VII.
Mittelwerthe der Perioden.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Name der Versuchsperson	Körpergewicht kg	Periode des Versuches und Ort	Datum	Beschäftigung	Stickstoffbilanz g	Fett Einnahme g	Fett resorbirt g	Fett in pCt. der Einnahme verwerthet	Wärme-Einheiten Einnahme	Wärme-Einheiten resorbirt	Wärme-Einheiten verwertet	Verwerthete W.-E. in Procenten der Resorbirten	Einnahme an W.-E pro Kilo Körpergewicht
Bornstein	84,14	I Göttingen	12.—16. 8.	Laboratoriumsarbeit Spaziergänge	+ 0,38	212,2	198,3	93,4	3714	3491	3370	96,5	44,14
	84,18	II Nordsee	17.—27. 8.	Laboratoriumsarbeit Strandaufenthalt, Spaziergänge	+ 0,34	209,9	200,3	—	3711	3479	3369	96,8	44,08
	83,98	III Nordsee	28. 8. bis 11. 9.	Seebäder, Luftbäder, Spaziergänge	+ 1,57	206,8	197,2	—	3708	3475	3354	96,5	44,15
	84,24	IV Berlin	12.—14. 9.	Laboratoriumsarbeit	+ 2,75	206,2	196,6	—	3714	3481	—	—	44,09
Cronheim	68,04	I Berlin	11.—16. 8.	Laboratoriumsarbeit	+ 1,06	159,3	152,7	95,9	2770	2639	2544	96,4	40,71
	68,01	II Nordsee	17.—27. 8.	Laboratoriumsarbeit Strandaufenthalt, Spaziergänge	+ 0,68	160,7	156,2	97,2	2803	2715	2614	96,2	41,21
	67,57	III Nordsee	28. 8. bis 11. 9.	Seebäder, Luftbäder, Spaziergänge	+ 0,64	159,7	155,0	97,1	2796	2685	2585	96,4	41,38
	67,40	IV Berlin	12.—14. 9.	Laboratoriumsarbeit	+ 0,31	157,7	154,9	98,2	2805	2727	2623	96,2	41,62
Loewy	62,91	I Berlin	11.—16. 8.	Laboratoriumsarbeit	— 0,09	173,0	168,3	97,3	2778	2660	2546	96,6	44,16
	62,67	II Nordsee	17.—27. 8.	Laboratoriumsarbeit Strandaufenthalt, Spaziergänge	— 0,33	177,7	167,2	94,1	2789	2655	2552	96,1	44,50
	62,23	III Nordsee	28. 8. bis 11. 9.	Seebäder, Luftbäder, Spaziergänge	+ 0,13	177,1	169,8	95,9	2824	2682	2574	96,0	45,38
	61,85	IV Berlin	12.—14. 9.	Laboratoriumsarbeit	+ 0,73	174,1	171,0	98,2	2819	2681	2573	96,0	45,58
Müller	67,36	I Berlin	11.—16. 8.	Laboratoriumsarbeit	+ 0,23	152,9	150,7	98,6	3086	3019	2904	96,2	45,81
	67,61	II Nordsee	17.—26. 8.	Laboratoriumsarbeit Strandaufenthalt, Spaziergänge	+ 0,94	154,2	151,7	98,4	3096	3022	2912	96,4	45,79
	67,22	III Nordsee	27. 8.—4. 9. 8.—11. 9.	Seebäder, Luftbäder, Spaziergänge (5.—7. IX. leichte Angina catarrhalis)	— 0,31	153,6	151,0	98,3	3101	3018	2873	95,1	46,13
	67,01	IV Berlin	12.—14. 9.	Laboratoriumsarbeit	+ 0,76	151,7	147,0	96,9	3101	2973	2861	96,2	46,28



Schon am ersten Badetage sehen wir das Steigen des Stickstoffumsatzes bei Müller, das Sinken bei Bornstein und finden, dass die neue Einstellung während der ganzen Badezeit erhalten bleibt. Auch bei Loewy ist die Tendenz zum Eiweissansatz vorhanden, wenn auch wenig ausgesprochen. Bei ihm war die Bäderperiode durch badefreie Tage unterbrochen.

Zu bemerken ist dabei, dass Müller während der Zeit der Seebäder mehr noch als vorher Zunahme des Appetits verspürte, eine Erscheinung, die ja allgemein bekannt ist, und ebenso Bornstein dauernd die Empfindung hatte, dass er noch mehr essen könne. Beider Körpergewicht war dabei fast constant; es erniedrigte sich bei Müller um 0,4 kg, bei Bornstein um 0,2 kg in 25 Tagen.

In der Nachperiode in Berlin nimmt bei Bornstein die Tendenz zum Ansatz weiter zu, bei Müller wandelt sich die Eiweissabgabe in einen geringen Ansatz um, so dass bei ihm die Wirkung der Seebäder sehr deutlich hervortritt. Auch bei Loewy wird die Stickstoffbilanz plötzlich stärker positiv, ohne dass wir daraus angesichts des gesammten Ganges seiner Stickstoffbilanz (vergl. Diagramm I, Tafel XX) besondere Schlüsse glauben ziehen zu dürfen. Ebensowenig besagt die geringe Steigerung des Stickstoffumsatzes bei Cronheim etwas Bestimmtes.

5. Die Fettverdauung.

Die Fetteinnahme war bei jedem einzelnen sehr gleichmässig (vergl. Tabelle III—VI, Stab 8 und Tabelle VII, Stab 7). Die Fettausscheidung mit dem Stuhl (vergl. Tabelle VII, Stab 9) war bei Müller in allen Perioden bis auf die Nachperiode, die eine geringe Steigerung zeigt, die gleiche. Bei Cronheim zeigt sich eine allmählich zunehmende Steigerung der Resorption, bei Loewy eine auffallende Verschlechterung an der See. Da dessen Fettresorption aber nach den Erfahrungen früherer Untersuchungen eine leicht wechselnde ist, wäre es falsch, die gefundene Aenderung auf den Klimawechsel zu beziehen.

Dementsprechend zeigt die Fettresorption ausgedrückt in Procenten der Fetteinnahme (vergl. Tabelle VII, Stab 9) bei Müller keine Aenderung, bei Cronheim wird sie an der See etwas besser, bei Loewy ist sie an der See schlechter als zuvor in Berlin, um sich aber während des Aufenthalts dort andauernd zu bessern, so dass sie schliesslich nach der Rückkehr besser als in der Vorperiode ist. Es deutet also nichts darauf hin, dass die Fettaufnahme aus dem Darm durch den Klimawechsel und die Bäder beeinflusst worden ist.

6. Der calorische Umsatz.

Betrachten wir zunächst die Ausnützung der zugeführten Calorien seitens des Darms, wie sie sich aus Stab 11 und 12 der Tabellen III bis V, S. 669 ff., ergiebt (Bornstein — Tabelle VI — muss wegen mangelnder Abgrenzung der Fäces der einzelnen Perioden aus der Betrachtung fortgelassen werden), so zeigt sich bei Loewy eine etwas verschlechterte Ausnützung des Brennwerthes der Nahrung mit dem Uebergang an die See, die im wesentlichen mit der schlechteren Fettausnutzung zusammen-

hängt. Es werden resorbirt nur 95,19 pCt. anstatt 95,75 pCt. in Berlin. Während der Seebäder nimmt die Resorption trotz Besserung der Fettausnutzung noch etwas ab, bis auf 94,97 pCt., um in der Nachperiode auf 95,10 pCt. zu steigen. (Die Werthe berechnen sich aus Stab 10 und 11 der Tabelle VII.)

Bei Cronheim betrug die Calorienausnutzung in Berlin nur 95,27 pCt., an der See stieg sie auf 96,86 pCt., während der Seebäder sank sie auch bei ihm auf 96,03 pCt., um in Berlin wieder auf 97,22 pCt. zu steigen. Bei Müller endlich nimmt die Ausnutzung des Brennwerthes der Nahrung von 97,83 pCt. über 97,61 pCt. (Periode II) und 97,32 pCt. (Periode III) auf 95,87 pCt. in Berlin ab.

Die Differenzen zwischen den einzelnen Perioden sind so gering, dass sie kaum mehr betragen, als diejenigen, die sich normaliter schon zwischen verschiedenen Abschnitten eines Stoffwechselversuches finden. Die Abnahme der Resorptionsgrösse, die sich in der Periode der Seebäder gegenüber dem Seeaufenthalt bei Loewy und Cronheim findet, um dann einer Besserung Platz zu machen, ist zu gering, um mit Sicherheit auf die Bäder bezogen werden zu können. Bei Müller kann sie in diesem Sinne darum nicht verwerthet werden, weil die Resorption in der Nachperiode noch weiter sinkt.

Nun kommt aber nicht der gesammte Brennwerth der resorbirten Nahrung dem Körper zu Gute. Auch der entleerte Harn hat ja noch einen bestimmten calorischen Werth und erst nach Abzug dieses erhalten wir die wirklich für den Körper nutzbar gewordene Energiemenge.

Der Stab 14 der Anhangstabellen III—VI enthält die Calorienwerthe, die der täglich entleerte Harn mit sich führte. Sie sind bei Abwesenheit pathologischer Harnbestandtheile im Wesentlichen in den stickstoffhaltigen Abbauproducten des Eiweisses enthalten und ihr absoluter Werth muss mit der Menge dieser schwanken. Bezieht man jedoch den Brennwerth des Harns auf eine gleiche Menge ausgeschiedenen Stickstoffes, berechnet man also den sogenannten calorischen Quotienten des Harns, d. h. den Brennwerth, den jedes Gramm Harnstickstoff repräsentirt, so stellt dieser bei gleicher Ernährung eine annähernd constante Grösse dar, wenn keine Störungen des Stoffwechsels Platz greifen.

Betrachten wir zunächst nicht diesen calorischen Quotienten, sondern stellen wir durch Subtraction der absoluten Brennwerthmengen des Harns von den resorbirten Calorien den Nutzwerth der Nahrung in den einzelnen Perioden fest. Das Material dazu enthält Stab 13 der Tabellen III—VI und für die Mittelwerthe der einzelnen Perioden Stab b der folgenden Tabelle VIII. — Das Ergebniss findet sich in Stab 13 der Tabelle VII. Es zeigt, dass bei keinem der Theilnehmer in einer merkbaren Weise der Nutzwerth der Nahrung sich unter dem Einfluss des Klimas änderte. Auch in der Bäderperiode ist der Nutzwerth der Nahrung bei dreien von uns nicht sichtbar geändert, bei Müller dagegen ist er deutlich herabgesetzt. Er beträgt bei ihm in den drei anderen Perioden 96,2—96,4 pCt., in der Bäderperiode dagegen nur 95,1 pCt. Das rührt daher, dass bei Müller der Brennwerth des Harns während der Bäderperiode abnorm anstieg. Er betrug hier 5 pCt. der resorbirten Calorienmenge, in den anderen Perioden nur 3,7—3,8 pCt.

Einen besseren Einblick in die Stoffwechselvorgänge giebt die Betrachtung des oben schon besprochenen calorischen Quotienten des Harns (vergl. Tabelle VIII, Stab c).

Tabelle VIII.

Mittelwerthe des N- und Caloriengehalts des Harns pro Tag.

Periode			Loewy	Müller	Cronheim	Bornstein
I.	a	N g	13,46	14,03	12,06	14,26
	b	W.-E.	114,40	115,00	95,30	120,80
	c	N : W.-E.	1 : 8,5	1 : 8,2	1 : 7,9	1 : 8,5
II.	a	N g	13,60	13,43	13,01	13,78
	b	W.-E.	103,40	110,10	100,90	110,00
	c	N : W.-E.	1 : 7,6	1 : 8,2	1 : 7,7	1 : 8,0
III.	a	N g	13,20	14,16	12,84	12,52
	b	W.-E.	108,20	144,80	110,30	120,80
	c	N : W.-E.	**1 : 8,2**	**1 : 10,5**	**1 : 8,6**	**1 : 9,6**
IV.	a	N g	12,97	13,30	13,82	—
	b	W.-E.	108,50	111,70	103,70	—
	c	N : W.-E.	1 : 8,4	1 : 8,4	1 : 7,5	—

In der ersten Nordseebäderperiode findet sich bei Loewy ein deutliches, bei Cronheim und Bornstein ein geringes Sinken des calorischen Quotienten, von dem unsicher ist, ob ihm eine Bedeutung zukommt. Demgegenüber macht sich in der Bäderperiode eine Steigerung des calorischen Quotienten bemerkbar, die wenig ausgesprochen ist bei Cronheim, stärker bei Bornstein, am stärksten bei Müller. Bei ihnen ist also eine Vermehrung der Wärmemengen des Harns im Verhältniss zum ausgeschiedenen Stickstoff eingetreten, die bei Müller nicht unbeträchtlich ist. Es wird noch zu untersuchen sein, worauf diese beruht; jedenfalls weist das Ergebniss darauf hin, dass die Seebäder den Eiweissabbau beeinflusst haben müssen, in dem Sinne, dass Abbauproducte mit höherem Brennwerthe zur Ausscheidung kamen.

7. Der respiratorische Stoffwechsel.

Sowohl in Berlin, wie an der Nordsee wurden an mehreren Tagen frühmorgens nüchtern im Bett Ruheversuche nach der Zuntz-Geppert-schen Methode angestellt. In derartigen Versuchen waren alle Theilnehmer mit Ausnahme von Helwig geübt, und ihre Werthe stimmen meist mit den in früheren Jahren an ihnen erhaltenen sehr gut überein. Die einzelnen Versuche sind im Anhang in den Tabellen IX—XIV enthalten und in den Diagrammen No. II auf Tafel XX.

In den Diagrammen sind die einzelnen Werthe für den Sauerstoffverbrauch pro Minute bei den Ruhe-Nüchternversuchen mit einem x bezeichnet. Man sieht bei keinem der Theilnehmer in diesen frühmorgens ausgeführten Versuchen eine Zunahme des Sauerstoffverbrauches an der See, dagegen bei allen in den ersten Tagen nach der Ankunft eine Tendenz zum Sinken, die zum Theil sehr deutlich ist.



Das Sinken könnte nur bei Helwig als Ausdruck der Gewöhnung an die Respirationsversuche betrachtet werden, bei den übrigen dürfen wir es nur auf eine wirkliche Herabsetzung des Gaswechsels beziehen.

Die nach längerem Aufenthalt am 6. bezw. 7. September gemachten Versuche zeigen einen den Berliner Zahlen fast genau entsprechenden Verbrauch. Die nach der Rückkehr gemachten Bestimmungen ergeben mit Ausnahme von Müller bei allen ein Gleichbleiben oder ein geringes Ansteigen des Verbrauchs.

Wirkung der Luft- und Seebäder. Sowohl an einzelnen Tagen zum Schluss der ersten Periode an der See, wie auch an mehreren der zweiten (Seebad-) Periode wurden Ruheversuche nach dem Bade angestellt, und zwar in der Art, dass die Versuchsperson sich sofort nach dem Bade nach Hause begab und, nachdem sie mindestens 1/2 Stunde ruhig im Bett gelegen hatte, untersucht wurde. Die Gaswechselwerthe sind alle ca. 1 1/2—2 Stunden nach Beendigung des Bades gewonnen. Die Werthe für die Luftbäder sind mit ○, für die Seebäder mit ⊕ in den Diagrammen II, Tafel XX, verzeichnet.

Während bei Cronheim und Frau Cronheim (cf. Anhangstabellen No. XI und XII, S. 674) keine Aenderung des Sauerstoffverbrauches hervortritt, ist dies bei Loewy (Tab. No. IX, S. 673) sowohl nach dem ersten Luftbade, wie nach dem ersten Seebade (25. und 28. August), bei Müller (Tab. No. X) nach dem ersten Seebade (27. August), bei Bornstein (Tab. No. XIII) nach dem ersten Luftbade deutlich der Fall. Sehr stark tritt die Zunahme des Sauerstoffverbrauchs bei Helwig (Tab. No. XIV) hervor. An ihm wurde am Tage des 1., 3. und 5. Seebades zunächst morgens früh ein Ruhe-(Nüchtern-)Versuch gemacht (bestehend aus Doppelbestimmungen, die gut mit einander übereinstimmen: Differenz 5—6 ccm O_2-Verbrauch), darauf etwa 1 1/2 Stunden nach dem Bade ein weiterer Ruheversuch. Wir sehen am 27., 29., 31. August und auch noch am 4. September eine Zunahme um 20—35 ccm, die sich durch Steigerung der Athemmechanik nicht erklären lässt. Wenn man die vom 21. bis 31. August fortschreitende Abnahme der Ruhe- und Nüchternwerthe bei Helwig in Betracht zieht, die zeigt, dass er sich an die Versuchsmethode mehr und mehr gewöhnt hat und bedenkt, dass an drei Tagen, wie erwähnt, Nüchternversuche am Morgen mit Versuchen nach dem Bade zum Vergleich stehen, so dürfte eine durch mehrere Stunden andauernde Wirkung des Bades auf den respiratorischen Stoffwechsel in diesem Falle ebenso wie bei Bornstein, Loewy und Müller für die ersten Tage gesichert sein. Bei den letzteren Dreien tritt jedoch bald eine Gewöhnung ein.

Das Resultat entspricht, soweit es sich auf die Seebäder bezieht, den von Loewy und Müller im Jahre 1903 erhobenen Befunden[1]. Es findet sein Analogon in Versuchen von Rubner (Archiv f. Hygiene, Bd. 46, 1904). Dieser fand noch eine Stunde nach einer kurzen kalten Douche und einem kalten Bade den Gaswechsel bei einer von zwei daraufhin untersuchten Personen gesteigert. — Soweit es die Luftbäder betrifft, zeigen unsere Ergebnisse, dass das Klima selbst im Stande war, eine

1) Loewy und Müller, Pflüger's Archiv f. d. gesammte Physiol. Bd. 103. 1904.



Anregung des Stoffwechsels zu Wege zu bringen, die sich bis über 2 Stunden nach dem Luftbade erstreckte. Unsere Ergebnisse unterscheiden sich von den 1903 gefundenen aber dadurch, dass das Seeklima jetzt zwar eine Anregung des Stoffwechsels hervorgerufen hat, die sich aber nicht über so lange Zeit erstreckte, dass der Umsatz dauernd, also 24 Stunden lang, gesteigert blieb. Dies konnte 1903 an Loewy wenigstens am ersten Tage des Seeaufenthaltes und bei Müller während der ganzen Zeit (Steigerung + 8 pCt.) constatirt werden, während Frau Müller allerdings keinen Unterschied erkennen liess.

Die Differenz zwischen den früheren und den jetzigen Ergebnissen ist wohl als eine rein quantitative zu betrachten. Sie beruht vielleicht auf Folgendem: Während wir 1903 vom ersten Abend ab stürmisches Wetter hatten, war es diesmal in den ersten Tagen warm und ruhig (vergl. die meteorologische Tabelle im Anhang). Auch wohnten wir nicht wie seiner Zeit sogleich nahe am Strande, sondern in den ersten 8 Tagen über 1 km von der See entfernt. Später jedoch traten typische, sogar heftige Seewinde auf, wie die meteorologischen Daten des Anhanges zeigen, auch hatten wir eine andere Wohnung dicht am Strande genommen. Ob nun schon eine Gewöhnung eingetreten war oder ob specielle, zeitlich verschiedene Dispositionen eine Rolle spielen, jedenfalls trat jetzt eine dauernde Steigerung des Umsatzes nicht ein. Im Gegentheil, der Ruhe-Nüchternverbrauch am Morgen blieb so niedrig, wie in den ersten Tagen des Aufenthaltes, d. h. noch etwas niedriger als in Berlin.

8. Der respiratorische Quotient.

Im Gegensatz zu der fehlenden oder schnell vorübergehenden Beeinflussung des Sauerstoffverbrauches durch das Seeklima sehen wir bei allen fünf in Betracht kommenden Personen (Helwig fällt mangels Vergleiches mit einem Aufenthalt im Binnenlande für diese Betrachtung weg) an der See im Vergleich zu Berlin vorher und nachher ein im Einzelfalle verschieden starkes, aber bei Betrachtung der Diagramme III, (Tafel XX) und Tabellen IX—XIII, S. 673 ff., nicht zu übersehendes Absinken des respiratorischen Quotienten bei den Ruhe-Nüchternwerthen eintreten. Ein ähnliches Resultat tritt in den Versuchen an Frau Müller 1903[1]) hervor. Sie allein kann hier in Betracht gezogen werden, da bei Loewy und Müller die Berliner Versuche seiner Zeit nicht in vollkommen nüchternem Zustande angestellt waren.

Was dieses Absinken des Quotienten bedeutet, soll hier nicht erörtert werden. Die Gleichmässigkeit, mit der es bei allen auftritt, zwingt dazu, es mit dem Aufenthalte an der See in Zusammenhang zu bringen, denn irgend ein in den Versuchen oder in der Lebensweise liegendes Moment, das es erklären könnte, liegt bei den vier im Stoffwechselversuch befindlichen Personen nicht vor. Nur bei Frau Cronheim (und 1903 bei Frau Müller) die nicht im Stoffwechselversuch waren, könnten für das Ergebniss Momente wirksam sein, die in wechselnder Ernährung gelegen sind.

Auffallend ist, dass das Sinken des respiratorischen Quotienten in

1) cf. Loewy und Müller, l. c.



der Periode der Seebäder weit stärker ist, als in den Tagen ohne diese, und zu direct abnorm niedrigen — unter 0,7 gelegenen — Quotienten führt.

Es zeigt jedenfalls, ebenso wie die besprochenen Veränderungen des calorischen Quotienten des Harns, dass eine qualitative, zur Zeit noch nicht erklärbare Aenderung der Stoffwechselvorgänge unter dem Einfluss des Seeklimas und mehr noch der Seebäder zu Stande gekommen ist.

Zusammenfassung.

Ueberblicken wir alle den Stoffwechsel betreffenden Ergebnisse, so haben wir eine Reihe von Thatsachen gefunden, die eine Beeinflussung des Stoffwechsels erkennen lassen.

Sowohl durch das Seeklima wie durch die Seebäder wurde der Stoffumsatz „angeregt", indem der Sauerstoffverbrauch bis zu mehreren Stunden nach den Luft- und Seebädern, wenigstens nach den ersten, sich gesteigert zeigte. — Diese Umsatzsteigerung müsste sich bei der vollkommen constant gehaltenen Nahrungszufuhr und bei einer gleichmässigen Beschäftigung, derer wir uns befleissigten, in einem Sinken des Körpergewichts äussern. Während der ersten Periode des Seeaufenthaltes, d. h. während der reinen Klimawirkung, finden wir aber keine Aenderung des Körpergewichtes, wie besonders deutlich die Diagramme IVa bis IVd auf Tafel XXI zeigen.

Eine Ueberschlagsrechnung ergiebt aber, dass der Umsatz schon erheblich gesteigert sein muss, wenn sich dies im Gange des Körpergewichts äussern soll. Für geringfügigere Steigerungen ist die Bestimmung des Körpergewichts ein unzuverlässiger Maassstab, da die für die zum Tagewerk gehörenden motorischen Leistungen aufgewendete Energiemenge doch nie absolut gleichgehalten werden kann. Dazu kommt, dass die von uns in den Ruheversuchen am Morgen beobachtete Verringerung des Umsatzes eine Compensation für die zeitweise Steigerung abgeben muss. Wie weit diese Compensation reicht, lässt sich nur durch häufig wiederholte Versuche zu verschiedenen Tages- und Nachtstunden feststellen.

Während der Seebäderperiode finden wir eine bis zu ihrem Schluss langsam fortschreitende Abnahme des Körpergewichts (conf. die Diagramme IVa—IVd, Tafel XXI); diese muss als Ausdruck der durch die Seebäder erzeugten Steigerung des Verbrauches betrachtet werden, die während der Bäder durch die mit diesem verbundene Muskelarbeit sicher sehr beträchtlich ist. Bei zweien von uns geht die Körpergewichtscurve mit der Rückkehr von der See alsbald wieder in die Höhe.

Neben diesen quantitativen müssen aber auch qualitative Aenderungen des Umsatzes angenommen werden. Dafür spricht die bei uns allen vom ersten Tage des Seeaufenthaltes ab gefundene Abnahme des respiratorischen Quotienten. Worauf sie zurückzuführen ist, lässt sich nicht angeben. Erklärbar wäre sie durch ein Ueberwiegen der Fett- über die Kohlehydratverbrennung. Da die Nahrungsaufnahme an der See genau so vertheilt war, wie vorher und nachher in Berlin, ist ein sicherer Grund für diese Verschiebung im Stoffwechsel nicht ersichtlich. Es bleibt nur übrig, sie als Klimawirkung zu betrachten.

Als weitere qualitative Abweichungen des Stoffwechsels sind endlich die in der Seebäderperiode beobachteten, vorn besprochenen Aenderungen des Stickstoffumsatzes, sowie die bei zweien von uns erheblichere, bei einem dritten geringere Steigerung des calorischen Quotienten des Harns zu nennen.

Bezüglich des Stickstoffumsatzes ist allerdings zu bemerken, dass er in dem einen Falle eine Steigerung, in dem zweiten eine Einschränkung erfährt. Der Effect ist also in beiden gerade entgegengesetzt. So unbefriedigend dies Ergebniss erscheint, so muss es bei der Constanz, mit der es bei beiden Personen durch die ganze 15tägige Bäderperiode hindurch vorhanden ist, als gesichert angesehen werden. Nun wissen wir ja und werden es auch noch an anderen Ergebnissen unserer Untersuchungen kennen lernen, dass die Seebäder individuell verschieden auf den menschlichen Organismus wirken. So mag es auch mit der Beeinflussung des Eiweissumsatzes sein, wobei die schwierigere Frage erst zu erledigen ist, worauf denn die scheinbar bestehenden individuellen Differenzen zurückzuführen sind.

9. Der Einfluss des Seeklimas auf die Blutbildung.

Die Thatsache, dass das Höhenklima einen specifischen Einfluss auf die Blutbildung im Sinne eines Reizes zur gesteigerten Thätigkeit der blutbereitenden Organe hat, darf als gesichert gelten. Ebenso sicher lässt sich auf Grund aller neueren Untersuchungen aussagen, worauf diese Wirkung zurückzuführen ist. Es handelt sich um eine Wirkung des Sauerstoffmangels, der ja auch auf andere Körpersysteme in erregendem Sinne einwirkt. Diese Wirkung muss als eine indirecte aufgefasst werden, indem die bei Sauerstoffmangel sich bildenden sauren intermediären Stoffwechselproducte den erregenden Factor abgeben.

Wenn man dieser Anschauung folgt, war vom Seeklima eine Beeinflussung der blutbildenden Organe nicht anzunehmen. Andererseits haben Besonnung, Wind und chemisch wirksame Strahlung, also in beiden Klimaten vorhandene Factoren grossen Einfluss auf die Blutvertheilung, und es fragte sich, ob nicht vielleicht auch das Knochenmark durch Aenderungen seiner Blutversorgung in seiner blutzellenbildenden Thätigkeit beeinflusst wird.

So schien es geboten, auch die Blutbildung im Seeklima in ausgedehnterem Maassstabe, ähnlich wie im Höhenklima, zu untersuchen.

Zu diesem Zweck benutzten wir zwei Würfe von Hunden des gleichen Alters, zusammen 9 Thiere, und bestimmten nicht die Blutzellenzahl oder den Hämoglobingehalt in der Volumeneinheit Blut, vielmehr, um keinerlei Einwände gegen die Schlüsse, die aus den Ergebnissen gezogen werden konnten, zu erfahren, die Gesammtblutmenge. Wir bedienten uns der einfachsten der bekannten Methoden.[1] Diese, die sog. Infusionsmethode, beruht darauf, dass man dem Thier zunächst einige Tropfen Blut aus einer Arterie entnimmt und diese Probe (sowie die später entnommenen) zur Vermeidung der Gerinnung mit Ammonoxalat versetzt. Darauf lässt man in eine der grösseren Venen eine möglichst grosse

1) conf. Plesch, Hämodynamische Studien. Berlin 1909.



Menge körperwarmer isotonischer Kochsalzlösung so schnell als möglich einlaufen und entnimmt sofort nach Beendigung der Infusion in Pausen von je 30 Secunden wiederum Proben des arteriellen Blutes. In den Proben bestimmt man mittelst einer genauen colorimetrischen Methode den Blutfarbstoffgehalt. Es ergiebt sich dann nach dem folgenden Ansatz die circulirende Blutmenge $M = \frac{J \times b}{a-b} + d$. Hierbei bedeutet J die Menge der infundirten Kochsalzlösung, a den Farbstoffgehalt der Blutprobe vor der Infusion = 100, b den Farbstoffgehalt einer der Proben nach der Infusion, bezogen auf a = 100, also procentual ausgedrückt, und d die vor der Infusion entnommene Blutmenge. Die auf diese Weise erhaltenen Werthe der circulirenden Blutmenge können, wie leicht ersichtlich ist, nur dann als maassgebend angesehen werden, wenn nach der Infusion im Moment der Entnahme der Probe die infundirte Menge sich schon vollkommen mit dem circulirenden Blut vermischt hat und andererseits noch keine Spur aus dem Gefässsystem in die Gewebe resp. den Harn übergegangen ist. Diese Bedingungen sind in einigen der folgenden Versuche, aber leider nicht in allen, erfüllt gewesen. Es hat sich gezeigt, und das mag zur Kritik der Methode eingeschaltet werden, dass selbst wenn die ganze Infusion nicht länger als 2 Minuten dauerte und die erste Probe 30 Secunden danach entnommen war, sich zuweilen unmögliche Werthe ergaben. Das dürfte im Wesentlichen auf der nicht immer gleichmässigen Mischung zwischen Infusionsflüssigkeit und Blut beruhen.

Aber selbst wenn wir diese Mischung als vollkommen annehmen, und, was wohl stets zutreffen dürfte, zugeben, dass bis zur ersten Blutprobeentnahmen ach der Injection practisch noch nichts von der Infusionsflüssigkeit das Gefässsystem wieder verlassen hat, ist die Breite für die berechnete Blutmenge doch eine erheblich schwankende. Schon minimale Differenzen in der Ablesung des Hämoglobingehaltes am Hämoglobinometer ergeben bei der Berechnung der Blutmenge beträchtliche Ausschläge.

Die folgende Zusammenstellung zeigt, wie geringe Abweichungen in der Ablesung bei zwei je 30 Secunden auseinanderliegenden Blutproben das Resultat ausserordentlich verändern, ohne dass man sagen kann, welcher Werth der richtige ist. Dabei stellen die Hämoglobinwerthe Mittelzahlen aus je 5—10 gut miteinander übereinstimmenden Einzelablesungen dar.

Tabelle XIVa.

Infundirte Menge in Procenten des Körpergewichts	Differenz der Mittelwerthe der 2 Proben in Skalentheilen der Apparate	Differenz der berechneten Blutmengen in ccm	Procentische Abweichung von der aus beiden Bestimmungen berechneten mittleren Blutmenge
{ 1.9	2.0	262	21
{ 1.9	0.9	142	11
{ 1.7	0.2	23	1.6
{ 1.7	0.1	13	0.9
{ 1.7	0	0	0
{ 1.7	1.9	814	31



Man muss die mit dieser Methode erhaltenen Werthe also mit einer gewissen Reserve aufnehmen. In dieser Beschränkung sind die nun folgenden Resultate unserer Blutmengenbestimmungen an 8 Hunden aufzufassen (einer ging vor Beginn der eigentlichen Versuche vorzeitig zu Grunde).

Tabelle XIVb.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
No. des Hundes	Vor Antritt der Reise (16.—28. 7. 08)			Nach der Rückkehr (15.—17. 9. 08)			Berlin (18. u. 19. 9. 08)			Berlin (14.—19. 9. 08)		
	Körpergewicht g	Blutmenge ccm	Blutmenge pCt. des Körpergewichts	Körpergewicht g	Blutmenge ccm	Blutmenge pCt. des Körpergewichts	Körpergewicht g	Blutmenge ccm	Blutmenge pCt. des Körpergewichts	Körpergewicht g	Blutmenge ccm	Blutmenge pCt. des Körpergewichts
1	6650	884	13,3	—	—	—	9166	1460	15,9	—	—	—
8	5930	717	12,1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9	6530	860	13,2	—	—	—	10140	654	6,4	14300	689	4,8
7	7700	[1911 1)]	[24,8]	—	—	—	12070	726	6,0	—	—	—
4	7700	[1340 2)]	[17,7]	10620	1093	10,3	—	—	—	12000	1390	11,6
5	8040	[2149 3)]	[26,7]	11350	[2206]	[19,4 4)]	—	—	—	13560	945	7,0
6	6120	714	11,7	10520	1749	16,6	—	—	—	—	—	—
3	7140	790	11,1	10448	1003	9,6	—	—	—	—	—	—

1) 30″ nach Infusion von 150 ccm. — 2) Infusions-Menge 75 ccm. Erste Probe 2′ nach Infusion. — 3) Erste Probe 2′ nach Infusion von 95 ccm. — 4) 30″ nach Infusion von 199 ccm.

Die Infusion dauerte, abgesehen von den eingeklammerten Proben, zwischen $1^1/_2$—2 Minuten, die erste Probe wurde 30 Secunden danach entnommen. Infundirt wurde im Juli zwischen 95 und 173 ccm, später immer 199 bezw. 200 ccm. Der Farbstoff wurde zuerst mit dem Plesch'schen Chromophotometer, nach der Reise mit dem Fleischl-Miescher'schen Hämometer bestimmt. Die höchsten Abweichungen der einzelnen Ablesungen, aus denen das Mittel genommen wurde, betragen im ersten Instrument 0,2, im zweiten 5 Skalentheile.

Die Zusammenstellung auf Tabelle XIVb zeigt, dass, wenn wir die eingeklammerten, sicher fehlerhaften 4 Werthe nicht mit berücksichtigen, die Blutmenge bei den 8 Thieren vor Antritt der Reise in Berlin im Mittel 12 pCt. (11,1—13,3) des Körpergewichts betrug (die Thiere waren damals etwa $4^1/_2$ Monate alt). 4 Thiere (No. 3—6) wurden mit an die Nordsee genommen und verblieben daselbst ebenso lange wie wir, d. h. 4 Wochen. Die Blutmengenbestimmung sofort nach der Rückkehr (sie trafen am 14. 9. hier ein) ergiebt für Thier 6 eine Zunahme um 47 pCt., für Thier 3 eine Abnahme um 13,5 pCt. der früher in Berlin festgestellten Blutmenge. Bei Hund 4 müssen wir den Werth mit dem einen Monat später in Berlin gewonnenen vergleichen, da der vorhergehende nicht brauchbar ist; es zeigt sich ein Minus von 11 pCt. gleich nach der Rückkehr gegenüber dem späteren. Die in Berlin verbliebenen Thiere 1, 9 und 7 (8 starb inzwischen) zeigen zum Theil eine Zunahme (No. 1 von 19,5 pCt.), zum Theil eine Abnahme der Blutmenge.

Eine typische und constante Wirkung auf die Gesammtblutmenge im Sinne einer Steigerung derselben über die für das continentale Niederungsklima normalen Werthe, wie sie für das Höhenklima



charakteristisch ist, kommt dem Seeklima jedenfalls nicht zu. Unsere Versuche ergeben keinen Anhalt dafür, dass das Seeklima in irgend nennenswerther Weise eine Veränderung der Gesammtblutfarbstoffmenge des Körpers bei den (wachsenden) Hunden hervorgebracht hatte. Und nur auf diese Gesammtblutfarbstoffmengen kommt es an. Denn wie früher an anderem Orte ausgeführt, besagen die Gesammthämoglobinmengen erheblich mehr, als Bestimmungen allein im peripherischen Gefässblut.

Wir haben auch solche Bestimmungen an Loewy vorgenommen. Sein Hämoglobingehalt war jedoch am Ende des Seeaufenthaltes dem in Berlin gleichgeblieben.

Wollen wir aus diesem negativen Resultat einen Schluss ziehen, so würde er eine neue Stütze dafür ergeben, dass die vermehrte Thätigkeit der blutbildenden Organe im Höhenklima durch denjenigen Klimafactor des Höhenklimas bedingt ist, der im Seeklima nicht vorhanden ist, nämlich durch die Luftverdünnung.

Natürlich sprechen unsere Versuche nicht dagegen, dass bei anämischen Zuständen eine Besserung der Blutzusammensetzung auch an der See eintreten kann.

10. Pulsfrequenz und Blutdruck.

Ueber die Wirkung des Seeklimas und der Seebäder auf den Kreislauf sind so gut wie keine experimentellen Thatsachen vorhanden. Wiederholt ist wohl gelegentlich vergleichsweise die Pulsfrequenz am Meere und im Binnenlande untersucht worden. Irgendwelche Untersuchungen jedoch, die uns Aufschlüsse über die intimeren Vorgänge im Kreislauf, über die Blutversorgung des Körpers und die Blutvertheilung in den Organen, über die Wirkung der Seebäder auf die Herzthätigkeit liefern können, liegen nicht vor. Auch wir mussten uns darauf beschränken, Versuche allgemein orientirender Natur vorzunehmen, ob durch das Seeklima als solches Veränderungen im Kreislauf geschaffen werden und wie der Effect der Seebäder auf die Circulation sich gestaltet. Die genauere Analyse dieser Veränderungen bleibt späteren Untersuchungen überlassen.

Wir wählten neben der Bestimmung der Pulsfrequenz als Untersuchungsmethode die Messung des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Da wir wissen, dass der Blutdruck sowohl durch Veränderungen der Arbeit des Herzens als auch durch Aenderungen der Gefässweite beeinflusst wird, so setzt diese Methode uns nur in den Stand, das, was als Resultante beider Componenten sich ergiebt, unmittelbar festzustellen. Man kann allerdings durch Combination der gefundenen Werthe weitere Ableitungen machen und Schlussfolgerungen ziehen, die nach dem heutigen Stande der Lehre vom Kreislauf eine Berechtigung hätten; jedoch glauben wir, dass diesen immerhin noch eine gewisse Unsicherheit anhaftet, zumal ja immer nur die Verhältnisse in einem bestimmten Arteriengebiet (meist der Brachialis) direct studirt werden.

Zur Blutdruckmessung benutzten wir die breite Recklinghausen'sche Armmanschette, die wir nach Bedarf entweder mit einem einfachen Quecksilbermanometer oder mit dem Recklinghausen'schen Tonometer




verbanden oder auch mit dem unter Zugrundelegung des Erlanger'schen[1]) Systems construirten Blutdruckschreiber von Münzer[2]). Von diesen verschiedenen Versuchsanordnungen werden die graphischen als die empfehlenswerthesten betrachtet, doch konnten sie nur in beschränktem Maasse bei unserer Expedition benutzt werden. Einmal sprach gegen ihre allgemeine Verwendung die Menge der Einzelbestimmungen, die nach dem Versuchsplan in relativ kurzer Zeit vorzunehmen waren, andererseits der Umstand, dass unter gewissen Verhältnissen, wie besonders beim Studium der Seebäder, in ganz kurzer Zeit Aenderungen beobachtet werden mussten, deren graphische Registrirung, besonders in den dafür nicht eingerichteten Badeanstalten, nicht möglich war. Daher haben wir die grosse Mehrzahl der Bestimmungen mit dem Quecksilbermanometer ausgeführt und die graphischen Methoden im Wesentlichen nur zur Controlle verwandt.

Wir haben dabei im Allgemeinen die von Korotkoff[3]) und Fellner[4]) angegebene auscultatorische Methode benutzt. Sie beruht auf der Beobachtung, dass, wenn man den Druck in der Manschette langsam erhöht und gleichzeitig die Brachialis in der Ellenbeuge oder etwas oberhalb auscultirt, man beim Erreichen des diastolischen Druckes dem Arterienpulse synchrone und den Herztönen ähnliche Tonerscheinungen wahrzunehmen beginnt. Erhöht man den Druck weiter, so werden diese Töne erst stärker, um später wieder abzunehmen; und zwar entspricht der Druck, bei dem die Töne ganz verschwinden, dem systolischen Drucke. Neuerdings ist durch die Arbeiten von Westenrijk[5]) und besonders von Lang und Mansuetowa[6]) wahrscheinlich gemacht worden, dass der diastolische Druck nicht genau dem ersten Beginn der Töne entspricht, sondern etwas höher liegt, nämlich an einer Stelle, an der die erst leisen Töne plötzlich ziemlich laut werden. Wir haben, da unsere Versuche vor der Publication der genannten Autoren angestellt waren, den Punkt als diastolischen Druck angenommen, der dem ersten Auftreten der Töne entspricht. Wir haben uns auch selbst davon überzeugt, dass die Differenz zwischen beiden Punkten relativ gering ist und meist 5 bis 7 mm Hg nicht übersteigt. Da der eventuelle Fehler ausserdem bei allen Versuchen der gleiche ist und es sich bei unseren Versuchen ja nur um Vergleichswerthe und nicht um absolute Zahlen handelt, so spielt die Differenz keine ausschlaggebende Rolle für die Deutung der gewonnenen Ergebnisse.

Mit den nach der akustischen Methode gewonnenen Zahlen stimmten die nach der sensorischen[7]) erhaltenen fast immer in befriedigender Weise überein, so dass wir in den Tabellen meist das Mittel aus den nach beiden gemachten Bestimmungen angegeben haben. Zur Bestimmung des systolischen Drucks verwandten wir auch öfters die

1) Erlanger, John Hopkin's Hospital Reports. XII. 1904.
2) E. Münzer, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie. 4. 1907.
3) Korotkoff, Petersburger med. Gesellschaft. 1905.
4) B. Fellner, Congress f. innere Med. 1907.
5) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 66. 1908.
6) Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 94. 1908.
7) Die Versuchsperson fühlt im Intervall zwischen diastolischem und systolischem Druck in der Manschette das Klopfen der Brachialis.



Palpation der Radialis, namentlich wenn bei Versuchen im Bade die Resultate der Auscultation infolge zu lauter Brandung nicht sicher waren. Die Palpation ergab meist um 5—8 mm Hg niedrigere Werthe als die Auscultation.

Uebrigens war es nicht nur die Brandung, welche die Auscultation erschwerte, vielmehr fiel auch der Umstand ins Gewicht, dass unmittelbar nach dem Verlassen des Seebades die Töne an der Brachialis weit leiser als sonst und zuweilen auch bei Abschluss äusserer Schalleinwirkungen nur sehr undeutlich, zum Theil gar nicht zu hören waren.

Unabhängig hiervon ist eine eigenthümliche psychophysische Erscheinung, auf die wir an dieser Stelle hinweisen möchten.

Wir fanden nämlich, dass bei den Individuen, die unmittelbar aus dem Seebade kamen, die Fähigkeit der akustischen und sensorischen Wahrnehmung der Gefässgeräusche mehr oder weniger stark herabgesetzt oder ganz aufgehoben war. Die Intensität, in der diese Wirkung des Seebades sich einstellte, war individuell verschieden. Bei Loewy und Müller schien sie am stärksten ausgeprägt und führte dazu, dass diese nach dem Seebade gewöhnlich nicht im Stande waren, auskultatorisch bei anderen oder sensorisch bei sich selbst den diastolischen oder systolischen Blutdruck anzugeben. Die Blutdruckmessungen nach dem Seebade wurden infolgedessen nur von denjenigen von uns vorgenommen, die noch nicht oder längere Zeit vorher gebadet hatten.

Die Pulsfrequenz. Wir können für fast alle Werthe auf die Anhangstabelle No. XIX verweisen. Die Zählungen des Morgens vor dem Aufstehen sind nur selten ausgeführt worden, da gegenüber den an mehreren von uns aus Berlin vorliegenden Bestimmungen die ersten Tage am Meere keine Unterschiede zeigten. Wir haben also eine Einwirkung des Klimas auf die Pulsfrequenz bei uns nach absoluter Muskelruhe nicht constatirt. Dagegen verfügen wir über eine ganze Reihe von Zählungen, die des Morgens bald nach dem Aufstehen nach einem knappen Frühstück während der Blutdruckmessung vorgenommen worden sind. Die Werthe sind darum nicht ganz eindeutig, weil der Zählung Muskelbewegungen — für das Ankleiden und häusliche Beschäftigung — vorangingen, die möglicherweise die Pulsfrequenz noch beeinflusst haben können. Immerhin ist auffallend, dass, wie die folgende Tabelle der Mittelwerthe zeigt — die diesen zu Grunde liegenden Einzelwerthe finden sich nicht in der Anhangstabelle — bei uns allen die Pulsfrequenz an der See deutlich vermehrt war.

Tabelle XV.

Pulsfrequenzen pro Minute.

Person	Berlin (Vorversuch)	Seeaufenthalt (Hauptversuch)	Berlin (Nachversuch)
Loewy	74	80	72
Cronheim . . .	56	60	—
Müller	55	65	52
Bornstein . . .	65	72	70



Die Pulsfrequenzen im Luftbade (conf. Anhangstabelle XIX und die Diagramme No. V, Tafel XXII), die theilweise erheblich gesteigert sind, kommen für die reine Klimawirkung auch nicht in Betracht, da oft nicht absolute Muskelruhe beobachtet wurde.

Hinsichtlich der Wirkung des Seebades (Anhangstab. No. XIX, Stab 11) ist auffallend, wie gering der Effect auf die Pulsfrequenz bei Helwig war; sie ist kaum über die Norm erhöht. Der höchste Werth unmittelbar nach dem Bade ist 80, der niedrigste 60, die Pulsfrequenz des Morgens vor dem Aufstehen war 62.

Demgegenüber findet sich bei allen anderen eine Steigerung, die meist beträchtlich ist: bis zu 132 bei Loewy, bis zu 124 bei Müller, bis zu 120 bei Bornstein. Dabei war der Puls nicht selten ungleich und meist so klein, dass das Palpiren schwierig wurde und die palpatorische Methode der Blutdruckbestimmung unmöglich wurde. Die Zunahmen sind auch noch in den Mittelwerthen (s. Diagramme No. V, Tafel No. XXII) sehr deutlich.

Der Blutdruck.

Die Blutdruckmessungen wurden meistens Morgens nach dem ersten Frühstück in sitzender Stellung ausgeführt, wobei der Arm, um Correcturen zu vermeiden, in Herzhöhe auf dem Tisch lag. Ueber die Einzelwerthe geben die Anhangstabellen No. XVII—XVIII Auskunft[1]). Die Mittelwerthe bei denjenigen Personen, bei denen zahlreiche Bestimmungen ausgeführt wurden, giebt die nebenstehende Tabelle XVI und Diagramm VI, Tafel No. XXII.

Der systolische Blutdruck ist nach Tabelle XVI an der See bei vier Personen so gut wie unverändert gegenüber dem im Binnenlande geblieben, wenn man berücksichtigt, dass Abweichungen von 5—6 mm Hg innerhalb der Fehlergrenze liegen. In fünf Fällen jedoch zeigte sich eine deutliche Herabsetzung des systolischen Druckes an der See und nur in einem Falle war der Blutdruck an der See höher als in Berlin. Der systolische Blutdruck zeigt also an der See im Allgemeinen eine Tendenz zum Sinken, die in einzelnen Fällen sehr ausgesprochen sein kann (bei Loewy 32 mm Hg). Es ist dabei bei Loewy und Müller eine deutliche Nachwirkung des Seeklimas bemerkbar: Der Blutdruck ist im Nachversuch noch ebenso niedrig wie an der See. Bei Frau W. und Geheimrath S. jedoch, bei denen aus äusseren Gründen der Nachversuch in Berlin erst etwa $2^1/_2$ Monate nach der Rückkehr nach Berlin angestellt wurde, ebenso bei Frau Cronheim und in einem späteren Versuch an Loewy ist der systolische Druck wieder angestiegen. Noch deutlicher als der systolische ist auch der diastolische Blutdruck unter dem Einfluss des Seeklimas erniedrigt, und zwar in 6 von 10 Fällen, während er in den übrigen 4 Fällen etwa gleich blieb. Es ist bemerkenswerth, dass nur in 3 Fällen (Loewy, Müller und Frau Cronheim) der systolische und der diastolische Druck an der See gleichmässig niedriger waren, während in den übrigen Fällen nur entweder der systolische oder der

1) Auf die Anhangstabellen No. XVII—XVIII sei auch bezüglich der Blutdruckwerthe bei denjenigen Personen, die nicht wiederholt untersucht wurden, verwiesen.



Tabelle XVI.

Versuchsperson	Versuchsort	systol. Blutdruck in mm Hg.	diastol. Blutdruck in mm Hg.	Puls-amplitude in mm Hg.	Mittel-Blutdruck
I. Loewy,	Berlin	144	116	28	125
46 Jahre	Seeaufenthalt	112	76	36	88
	Berlin	118	78	40	91
	1 J. später Berlin	121	82	39	95
II. Cronheim,	Berlin	—	81	—	—
41 Jahre	Seeaufenthalt	106	72	34	85
	Berlin	112	70	42	84
	1 J. später Berlin	110	73	37	85
III. Müller,	Berlin	137	98	39	111
36 Jahre	Seeaufenthalt	111	67	44	80
	Berlin	110	68	42	82
IV. Bornstein,	Göttingen	113	—	—	—
33 Jahre	Seeaufenthalt	119	78	41	92
	Berlin	114	72	42	86
V. Frau Cronheim,	Seeaufenthalt	98	69	29	78
33 Jahre	Berlin	115	75	40	88
VI. Grete X.,	Seeaufenthalt*)	120	85	35	97
18 Jahre	Berlin	120	80	40	93
VII. Frau W.,	Seeaufenthalt*)	110	78	27	87
44 Jahre	Berlin	120	76	44	91
VIII. Geh. Rat S.,	Seeaufenthalt	122	89	33	100
56 Jahre	Berlin	130	90	40	103
IX. Baurat Ad.,	Seeaufenthalt*)	134	65	69	98
69 Jahre	Berlin	122	75	47	90
X. Frau Oest.,	Seeaufenthalt*)	130	76	56	90
70 Jahre	Berlin	130	72	58	91
XI. Frau R.,	Seeaufenthalt	135	82	53	100
72 Jahre	Berlin	130	72	58	101
	1 J. später Berlin	170	85	85	113

*) Diese Bestimmungen sind ausschliesslich in der Seebadeanstalt nach dem Entkleiden ausgeführt, bei den übrigen Personen ein Theil im Zimmer.

diastolische Druck herabgesetzt war. Nur in 2 Fällen hatte das Seeklima keinen Einfluss auf den Blutdruck.

Eine Berechnung des sog. arteriellen Mitteldruckes aus den systolischen und diastolischen Blutdruckwerthen ergiebt (conf. letzten Stab der Tabelle XVI und Diagramm VII, Tafel No. XXII), dass dieser in 7 Fällen unter 11 sich innerhalb der Fehlerbreite nicht geändert hat. Bei dreien (Loewy, Müller, Frau Cronheim) ist eine Abnahme eingetreten; nur bei einem Arteriosklerotiker (No. IX) eine geringe Zunahme um 8 mm Hg.

Bei der wechselnden Erniedrigung bald des systolischen, bald des diastolischen Blutdrucks an der Nordsee sollte man erwarten, dass die Pulsamplitude bald grösser, bald kleiner werden würde. Doch wird man in der Beurtheilung dieser Zahlen um so vorsichtiger sein müssen, als die Fehler bei der Beobachtung des systolischen und diastolischen Druckes bei Berechnung der Pulsamplitude zwar unter Umständen sich aufheben, ebenso aber auch addiren können, so dass man mit der Mög-



lichkeit eines Fehlers bis zu 10 mm Hg rechnen muss. Unter Annahme dieses Fehlers ist nur einmal (Frau W.) die Amplitude deutlich herabgesetzt und einmal (Baurath A.) deutlich erhöht, bei allen anderen Personen ist die Amplitude innerhalb der Fehlergrenzen unverändert.

Von den Versuchspersonen litten zwei (S. und Frau Oe.) an geringer, zwei (Ad. und Frau R.) an stärkerer Arteriosklerose. Von diesen zeigte nur einer (Ad.) eine geringe Steigerung (12 mm) des systolischen Druckes, combinirt mit einer Herabsetzung des diastolischen Druckes, die übrigen drei ein Gleichbleiben oder Herabgehen des systolischen Druckes. Dieses Resultat ist für die Praxis sicher das Wichtigste. Zusammen mit den an normalen Menschen gefundenen Werthen scheint es dafür zu sprechen, dass man Arteriosklerotikern und überhaupt Kranken, bei denen eine Herabsetzung des Blutdruckes erwünscht, eine Steigerung jedenfalls unerwünscht ist, den Aufenthalt am Meere wird empfehlen können, wenn man sich bei Durchsicht der Tabelle auch nicht verhehlen kann, dass gerade bei unseren Arteriosklerotikern die blutdrucksenkende Wirkung des Seeklimas weniger ausgesprochen ist, als bei den normalen Personen. Jedenfalls aber ist das Meerklima im Gegensatz zu den Meerbädern (s. später) bei Arteriosklerotikern vom Gesichtspunkte des Verhaltens des Blutdruckes aus nicht contraindicirt.

Wir glauben dies besonders hervorheben zu sollen, weil man, wie es scheint, ziemlich allgemein noch den Seeaufenthalt für Arteriosklerotiker für schädlich hält. Allerdings geht man hierbei nicht von den Ergebnissen von Experimenten aus, vielmehr von der theoretischen Erwägung, dass durch die lebhafte Luftbewegung und die dadurch erfolgende dauernde Abkühlung der Haut Verengerungen der peripherischen Gefässe und damit erhöhte Widerstände im Kreislauf zustande kommen (conf. z. B. Glax[1]).

Dem Verhalten des Productes von Pulsamplitude und Pulsfrequenz wird von manchen Seiten eine besondere Bedeutung beigelegt, da es Schlüsse auf das Schlagvolumen zulassen soll. Auf Stab 7 der Tabellen XVII und XVIII geben wir eine Anzahl von hierher gehörigen Werthen. Diese Werthe sind jedoch an Zahl gering, auch sind wir nicht genügend über das Verhalten des Gefässtonus orientirt, so dass es uns unthunlich scheint, weitere Schlüsse aus ihnen zu ziehen.

Wahrscheinlich ist nur, dass die Aenderungen auf circulatorischem Gebiet, die wir fanden, mit reflectorischen Vorgängen von der Haut aus zusammenhängen.

Wirkung des Luftbades.

Da sich schon bei der Bestimmung im geschlossenen Zimmer bei einigen unserer Versuchspersonen ein Einfluss des Seeklimas auf den Blutdruck bemerkbar machte, so lag die Vermuthung nahe, dass man eine derartige

1) Glax, Zeitschr. f. ärztl. Fortbild., 1909, abgedruckt im Centralbl. f. Thalassotherapie, No. 11, 1909.



Veränderung in noch verstärktem Maasse zur Beobachtung bringen könnte, wenn man die Versuchspersonen nackt dem Seeklima aussetzte. Wir haben derartige kürzere und längere Luftbäder (oder „Sonnenbäder", falls die Sonne schien) theils in der Herrenbadeanstalt unmittelbar am Meeresstrande genommen, theils in der wohl 150 m vom Strande entfernten, hinter einer Düne gelegenen Luftbadeanstalt.

Diese Versuche sind infolge der verschiedenen Lage der Oertlichkeiten, an denen die Blutdruckmessungen ausgeführt wurden, verschieden zu beurtheilen. Wir haben nämlich den Blutdruck nur theilweise direct in den am Strande gelegenen Cabinen des Herrenbades bestimmen können, weil oft die starke Brandung das Auscultiren unmöglich machte. Er wurde daher in den in der Höhe der „Wandelbahn" gelegenen Bureauräumen der Badeanstalt gemessen, zu denen man vom Strande durch eine etwa 4 m hohe Treppe gelangt.

Durch besondere Versuche wurde festgestellt, dass allein schon durch das Steigen dieser Treppe eine mässige Blutdrucksteigerung zu Stande kommt. Dadurch wird — da durch das Luftbad nur mässige Blutdruckänderungen zu Stande kommen — das Resultat so stark beeinflusst, dass wir die Versuche in der Luftbadeanstalt voranstellen und sie nur mit den wenigen Versuchen, die in der unteren Cabine am Meeresstrande direct angestellt waren, zusammen betrachten wollen.

Bei diesen Versuchen (cf. Anhangstabelle No. XVII) macht sich nun fast ausnahmslos ein Sinken des systolischen Druckes bemerkbar, das im Allgemeinen 10—20 Minuten nach Beginn des Luftbades sich bemerkbar machte. In einer Anzahl von Versuchen findet sich ferner ein geringes Herabgehen des diastolischen Druckes.

In den beifolgenden Diagrammen (No. V, obere Reihe) sind alle Einzelwerthe in Mittelzahlen vereinigt. Da der systolische Druck sehr viel regelmässiger beeinflusst wurde als der diastolische, findet man in einer Anzahl von Versuchen die Blutdruckamplitude sehr klein, so dass es manchmal Schwierigkeiten machte, den systolischen und namentlich den diastolischen Druck festzustellen. Die Pulsfrequenz, die nur selten gemessen wurde, war meist erhöht. Das Amplitudenfrequenzprodukt stieg zunächst, um dann zu fallen. Der Mitteldruck, berechnet aus dem diastolischen Druck $+ \frac{1}{3}$ der Pulsamplitude, zeigt, wie aus dem folgenden Diagramm No. VII hervorgeht, eine geringe Abnahme oder eine Constanz im Luftbade, nie eine Zunahme.

Aus den Versuchen in den Bureauräumen der Seebadeanstalt lässt sich wenig schliessen. Meist zeigten sie eine Erhöhung des Blutdrucks, die auf das Treppensteigen zurückgeführt werden muss, oder gar keine Beeinflussung des Blutdrucks; nur vereinzelt finden wir, dass der Einfluss des Luftbades den des Treppensteigens überwiegt.

Die Erklärung der im Luftbade beobachteten Werthe stösst auf die gleichen Schwierigkeiten, wie die der im vorigen Abschnitt besprochenen Thatsachen, doch wird man hier mit grösserer Wahrscheinlichkeit reflectorische Vorgänge durch die Hautreizung als ursächliches Moment anzunehmen haben.



Wirkung des Seebades.

Trotz der unübersehbaren Literatur, die über den Einfluss von Bädern aller Art auf den Blutdruck vorhanden ist[1]), ist der Einfluss von Seebädern auf den Blutdruck noch nie mittels der modernen Methoden untersucht worden. Wir haben Seebäder von 2 bis 25 Minuten[2]) Dauer genommen und den Blutdruck entweder in einer Strandkabine oder in den Bureauräumen („obere Kabine") bestimmt. Ein Nachtheil dieses Vorgehens ist, dass nicht während des Bades selbst successive die Aenderungen der Circulation verfolgt wurden, was bei der starken Brandung unmöglich war. Dieser Nachtheil musste dadurch einigermaassen compensirt werden, dass wir, wie schon gesagt, Bäder von verschiedener Dauer nahmen. Ein zweiter Nachtheil, der den Bestimmungen in der „oberen Kabine" anhaftet, beruht wieder in dem Emporsteigen der Treppe zur Kabine, das, da die Wirkung der Bäder erfahrungsgemäss schnell vorübergeht, ziemlich schnell geschehen musste. Wir haben uns von dieser Fehlerquelle auf zweierlei Weise zu befreien gesucht. Erstens liessen wir die Versuchspersonen zu verschiedenen Malen nur die Treppe zum Strande hinab und dann wieder hinaufsteigen: Es ergab sich dabei eine Aenderung des Blutdrucks, die zwar mit der durch das Bad hervorgerufenen gleichsinnig, jedoch meist viel kleiner war. Anderseits benutzten wir einige günstige Tage, um Controlbestimmungen in der „unteren Kabine" zu machen, wobei das Treppensteigen fortfiel. Auch diese Versuche ergaben das gleiche Resultat wie die Bestimmungen in der oberen Kabine.

In der überwiegenden Mehrzahl der Versuche fand sich folgendes Verhalten (cfr. Anhangstabelle No. XVIII und Diagramm No. V, untere Reihe; in das Diagramm ist nur das Ergebniss bei einigen der untersuchten Personen aufgenommen und zwar bedeuten die einzelnen Punkte die Mittelwerthe aller einschlägigen Bestimmungen): Der systolische Blutdruck stieg sowohl bei kurz- wie bei langdauernden Bädern gewaltig an, bis um 33 mm Hg, während der diastolische Druck fast unverändert blieb, so dass es regelmässig zu einer Vergrösserung der Pulsamplitude kam, die ausserordentlich hohe Werthe erreichen konnte (z. B. Anstieg der Amplitude von 50 auf 100 Hg). Gleichzeitig findet sich eine meist sehr starke Zunahme der Pulsfrequenz (z. B. von 80 auf 110).

Nach dem Bade gingen diese Erscheinungen ausserordentlich schnell vorüber, so dass sie meist schon nach etwa 5 Minuten völlig verschwunden waren; gelegentlich war jedoch noch bis zu 20 Minuten nachher eine leichte Erhöhung des systolischen Drucks wahrnehmbar (s. Frau Cronheim, Versuch vom 23. September). Im Allgemeinen jedoch war der Blutdruck dann wieder zur Norm zurückgekehrt; ja, er konnte sogar, in dem Stadium der reactiven Hautröthung und des behaglichen Wärmegefühls unter die Norm sinken, wobei es dann gleichzeitig zu einer erheblichen Abnahme der Pulsamplitude (in einem Fall bis zu 7 mm Hg) kam.

1) Dieselbe findet sich ziemlich vollständig bei O. Müller. Arch. f. klin. Med. Bd. 74. S. 316. H. 1; auch Strasburger, Arch. f. klin. Med. Bd. 82. S. 459 ff.

2) Während der Bäder wurde nicht geschwommen. Wassertemperatur 15—18° C.



In einer geringen Anzahl von Versuchen war die Erhöhung des systolischen Drucks und die Vermehrung der Pulsfrequenz nur wenig ausgesprochen oder fehlte ganz. Dies war namentlich bei Helwig der Fall, der übrigens auch sonst anders auf das Bad reagirte, als die übrigen Versuchspersonen. Während im Allgemeinen nach Verlassen des Bades die Haut blasser ist, war die Haut Helwig's krebsroth. Die Blutvertheilung in den Organen ist also für das Zustandekommen der beobachteten Blutdrucksteigerung ausschlaggebend. Sie ändert sich im Allgemeinen so, dass eine Contraction der Hautgefässe und Blutleere der Haut eintritt, man wird jedoch — namentlich bei nervösen Versuchspersonen — auch Aenderungen in der entgegengesetzten Richtung erwarten können, wie sie eben bei Helwig und auch sonst gelegentlich beobachtet wurden. Da Helwig schon den ganzen Sommer über in Wyk regelmässig gebadet hatte, so musste man sich angesichts des bei ihm gefundenen Verhaltens des Blutdruckes die Frage vorlegen, ob etwa eine Gewöhnung des Circulationsapparates an die Bäder anzunehmen sei. Zu diesem Zwecke wurden noch die beiden Berufsschwimmer des Herrenbades untersucht, die verpflichtet waren, täglich ein Bad zu nehmen, um eine genügende Uebung im Schwimmen zu behalten. Es zeigte sich auch bei ihnen durch das Bad eine Erhöhung des systolischen Drucks, Vergrösserung der Amplitude und mässige Vermehrung der Pulsfrequenz. Bei einem Versuche, vor dem diese Versuchspersonen etwa $^1/_4$ Stunde schwammen, zeigte sich eine erhebliche Steigerung der Pulsfrequenz, während der Blutdruck niedriger war als in den Bädern ohne Schwimmen[1]). Dass keine stärkere Gewöhnung ihres Kreislaufsapparates an das Seebad stattgefunden hatte als bei uns, ergiebt sich aus den Worten der Tabelle XVIII, S. 681. Der Effect des Seebades dürfte bei ihnen wesentlich auf Rechnung der mit ihm verbundenen Muskelarbeit zu setzen sein.

Wie haben wir uns nun das Zustandekommen der durch das Seebad hervorgerufenen Veränderung vorzustellen? Das Nächstliegende wäre der Vergleich mit einem kalten Wannenbade. Der Einfluss eines solchen ist oft untersucht worden. Wir wissen[2]), dass es den systolischen und diastolischen Druck erhöht, während es die Pulsfrequenz verlangsamt. Wenn also auch die Wirkung des Bades auf den systolischen Druck eine gleiche ist, so ist doch der Einfluss auf die Pulsamplitude und die Pulsfrequenz jedenfalls völlig anders, so dass eine gänzlich verschiedene Beeinflussung des gesammten Kreislaufes resultiren muss. Die Wirkung des Seebades auf die Circulation ist also völlig verschieden von der Wirkung eines gewöhnlichen kalten Wannenbades.

Dabei wird man sich natürlich vorzustellen haben, dass in der Wirkung des Seebades zwar auch die des gewöhnlichen kalten Bades enthalten ist, dass dieser Wirkung jedoch diejenige anderer Factoren superponirt ist, die dem Seebade sein charakteristisches Gepräge ver-

1) Diese Senkung wird verständlich, wenn man annimmt, dass es zur Entfernung der durch die Schwimmarbeit gebildeten erheblichen Wärmemengen zu einer Erweiterung der Hautgefässe gekommen sei.

2) s. O. Müller, l. c.; Strasburger, l. c.



leihen; und es fragt sich, welche von diesen Factoren daran betheiligt sind. Es kommen dabei wohl im Wesentlichen folgende in Betracht:

1. Der Salzgehalt des Meerwassers,
2. die mechanische „massirende" Wirkung des Wellenschlages auf die Haut,
3. die körperliche Arbeit, die die Versuchsperson gegen die Wellen leisten muss, um nicht von der Brandung fortgeschwemmt zu werden.

Ueber den Zusatz von Kochsalz zum Wannenbade finden sich in der Literatur keine Angaben; jedoch ist bekannt, dass Zusatz von Stassfurter Salz die durch ein Wannenbad hervorgerufene Pulsverlangsamung ganz oder theilweise aufhebt; jedenfalls ähnelt der Effect eines solchen Bades mit Stassfurter Salz schon eher dem Seebade als der des gewöhnlichen kalten Wannenbades.

Ueber den Einfluss, den der Wellenanprall auf die Circulation ausübt, wissen wir nichts. Körperliche Arbeit beeinflusst, wie aus den Versuchen zahlreicher Autoren hervorgeht[1]), den Blutdruck beim gesunden Menschen in der Art, dass sie die Pulsamplitude stark vergrössert und die Pulsfrequenz vermehrt. Die Muskelarbeit im Seebade wird also neben dem Kochsalzgehalt derjenige Factor sein, der mit zur Erklärung des Unterschiedes vom Seebad und Wannenbad herangezogen werden muss. —

Schliesslich würde man die Frage aufzuwerfen haben: Was lehren uns diese Veränderungen des Blutdrucks und der Pulsfrequenz über die Aenderungen des Kreislaufes im Allgemeinen?

Durch Combination der verschiedenen Blutdruckwerthe und der Pulsfrequenz hat man versucht, einen Einblick in eine Reihe an der Circulation betheiligter Factoren zu gewinnen. Diese Bestrebungen und die darauf bezügliche Literatur dürfen als bekannt vorausgesetzt werden. Wir können uns deshalb auf kurze Angaben beschränken.

Zunächst haben auf Grund von einander verschiedener Erwägungen und verschiedenen experimentellen Vorgehens Erlanger und Hooker[2]), sowie B. Fellner[3]) das Product von Pulsdruck und Pulsfrequenz („Amplitudenfrequenzproduct" nach Fellner) zu einer weiter eindringenden Analyse der Kreislaufsvorgänge herangezogen. Es stellt nach ihnen ein Maass für die Strömungsgeschwindigkeit dar. Anders fasst v. Recklinghausen[4]) die Bedeutung dieses Productes auf. Nach seiner Anschauung ist das Amplitudenfrequenzproduct proportional dem Quotienten aus dem Minutenvolumen des Herzens, dividirt durch die relative Inhaltszunahme („Weitbarkeit") des arteriellen Gefässsystems bei mittlerem Druck. Es gäbe uns also einen Maassstab für das Verhältniss des vom Herzen pro Minute ausgeworfenen Blutvolumens zu der „Weitbarkeit".

Es erscheint uns hier nicht der Ort zu sein, eine Kritik der verschiedenen Anschauungen zu liefern; wir wollen nichts weiter als unsere

1) s. z. B. Tiedemann, Arch. f. kl. Med. Bd. 91.
2) Erlanger und Hooker: John Hopkin's hosp. rep. 1904.
3) Fellner: Arch. f. klin. Med. 84. 1905
4) v. Recklinghausen: Arch. f. experim. Pathologie. Bd. 56.



Beobachtungen mittheilen als Material, das an sich von Bedeutung ist, und bei genügender Klärung der Anschauungen vielleicht weiter wird verwerthet werden können.

Wir haben die von uns gewonnenen Werthe auf dem Diagramm VII, Tafel XXII zusammengestellt.

Im Luftbade sehen wir bei allen drei Personen (Loewy, Müller, Helwig), die hier in Betracht kommen, nach einem vorübergehenden Steigen des Amplitudenfrequenzproductes ein Sinken, das bei Helwig und Loewy während des Luftbades und noch darüber hinaus andauert, bei Müller allmählich wieder zur Norm, d. h. zu dem Werthe vor dem Luftbade ansteigt.

Im Seebade steigt das Amplitudenfrequenzproduct gleichfalls, nur geschieht dies bei sechs Personen von sieben in unverhältnissmässig höherem Grade als in den Luftbädern; es kann das Vierfache des ursprünglichen Werthes erreichen, so dass Werthe erreicht werden, die unter anderen, nicht pathologischen, Verhältnissen bisher nicht beobachtet worden sind. Mehr oder weniger lange Zeit nach den Seebädern sinkt es, um unter die Norm herabzugehen.

Eine Deutung dieser Ergebnisse, wobei für die Seebäder in erster Linie das primäre Ansteigen interessirt, müsste die Frage betreffen, ob unter der Wirkung des Luft- und Seebades nur die Weitbarkeit des Gefässsystems verändert worden ist, oder, ob auch das Minutenvolumen des Herzens beim primären Anstieg vergrössert worden ist. Anhaltspunkte giebt dafür die gleichzeitige Betrachtung des arteriellen Mitteldruckes (diastolischer Druck + $^1/_3$ Pulsdruck). Seine Werthe sind zugleich in dem Diagramm No. VII (gestrichelte Linie) enthalten.

In den Luftbädern ist bei keiner der drei Versuchspersonen eine Steigerung des Mitteldruckes zu Stande gekommen, vielmehr bei Allen kürzere oder längere Erniedrigungen verschiedenen Grades.

Nach den Seebädern sehen wir bei allen zu unserer Expedition Gehörigen einen primären mehr oder weniger stark ausgesprochenen Anstieg des mittleren Blutdrucks. Nur bei dem einen der beiden Berufsschwimmer ist der Mitteldruck erniedrigt, bei dem zweiten, wenn auch unwesentlich, gesteigert.

Die Nebeneinanderstellung von Amplitudenfrequenzproduct und mittlerem Arteriendruck lässt für die Luftbäder keinen eindeutigen Schluss auf das Verhalten des Herzens ziehen. Die vorübergehende Vermehrung des Amplitudenfrequenzproductes bei nicht wesentlich geändertem Mitteldruck spricht für eine Dilatation der Gefässe der untersuchten Extremität. Das darauf folgende Sinken des ersteren bei wenig gesunkenem Mitteldruck ist am wahrscheinlichsten durch eine Verengerung der Extremitätengefässe, aber vikariirende Erweiterung anderer Gefässprovinzen zu erklären. Eventuell käme eine Verminderung der Herzarbeit in Frage.

Bei den Seebädern dagegen finden wir als ersten Effect eine starke Zunahme des Amplitudenfrequenzproductes, eine geringe des Mitteldrucks. Das spricht dafür, dass hier eine Steigerung der Herzthätigkeit, neben Veränderungen der Gefässweite zu Stande gekommen ist.



Die Wirkung des Seebades ist aber zu complicirt, um aus den genannten Werthen mit Sicherheit eindeutige Schlüsse ziehen zu können. — Sicher ist zunächst die Verengerung der Hautgefässe: die Haut wird blass; sicher ist wohl auch die Steigerung des Minutenvolumens durch die im Bade gesteigerte Muskelthätigkeit.

Zweifelhaft ist, ob die mit der Muskelthätigkeit einhergehende Dilatation der Muskelgefässe auch im kalten Seebade wie sonst zu Stande kommt. Ist sie vorhanden, so muss dadurch der Effect der Verengerung der Strombahn in der Haut auf den Blutdruck mehr oder weniger compensirt werden. Das würde am ehesten die auffällig geringe Veränderung des Mitteldruckes verständlich machen.

Bemerkenswerth ist, wie wenig der Effect der Seebäder ohne Schwimmen auf die ebenbesprochenen Factoren der Circulation sich bei dem einen Berufsschwimmer (Larsen) und bei Helwig ausspricht gegenüber der Wirkung auf uns andere, denen sich der zweite Berufsschwimmer gleich verhält.

Eine weitere Analyse unserer Ergebnisse, speciell eine Heranziehung des von Strasburger[1]) eingeführten Blutdruckquotienten (Pulsdruck zu systolischem Druck) scheint uns nicht gerechtfertigt. — Die bisherigen Auseinandersetzungen zeigen jedenfalls, einen wie mächtigen Eingriff in die Circulation ein Seebad darstellt.

Dass auch der dem Seebade folgende Zeitabschnitt noch mit erheblichen Veränderungen der Blutströmung einhergeht, lehren die zahlreichen Daten, die wir in mehr oder weniger langen Intervallen nach dem Bade gewonnen haben. Auf ihre Besprechung wollen wir, da hier in uncontrolirbarer Weise Aenderungen des Gefässtonus und der Herzthätigkeit sich combiniren, nicht ausführlicher eingehen, verweisen vielmehr auf die Diagramme V und VII (Tafel XXII). Nur auf den Befund bei Müller glauben wir hinweisen zu müssen. Bei ihm, wie bei allen Anderen, ist 20 Minuten nach dem Seebade der mittlere Blutdruck wieder zur Norm zurückgegangen, dann aber sinkt er noch weiter unter erheblicher, schon pathologischer, Abnahme des Amplitudenfrequenzproductes. Ob das allein durch Aenderungen der Weitbarkeit der Gefässe zu erklären ist, oder ob hier die Herzthätigkeit sich vermindert hat, muss vorläufig dahingestellt bleiben. Leider sind bei keinem Anderen von uns die Beobachtungen gleich lange ausgedehnt worden, so dass nicht zu sagen ist, ob dieser Effect schliesslich auch noch bei einer anderen Person zum Ausdruck gekommen wäre und vielleicht etwas Typisches darstellt. In Bezug aut diesen Punkt sind weitere Untersuchungen erforderlich, um festzustellen, ob das bei Müller gefundene Verhalten nicht als Ausdruck für eine Ueberanstrengung des Herzens aufgefasst werden muss. —

Im Allgemeinen zeigen unsere Versuche, dass das Seebad zu Steigerungen des systolischen Druckes zu führen vermag, die für ein nicht intactes Gefässsystem nicht gleichgiltig sein dürften und dass es an die Leistung des Herzens Ansprüche stellt, welche einem

1) Strasburger, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 54.



schwachen Herzen nicht zugemuthet werden sollten. Sie sind ein Beleg für die Richtigkeit der praktischen Lehre, dass nur Personen mit gesundem Circulationsapparat Seebäder nehmen sollten.

Anders das Luftbad. Dies führt, wie oben besprochen — bei einigen nach vorübergehender geringer Steigerung des systolischen Druckes — zu einem Sinken desselben sowie meist auch des Mitteldrucks. Auch das Amplitudenfrequenzproduct sinkt. Seine Wirkung auf das Circulationssystem ist eine geringere, aber zugleich günstige, indem es zu keiner Steigerung der Herzarbeit, wahrscheinlich zu einer Verminderung derselben führt.

11. Wirkung der Seebäder auf die Körpertemperatur.

Ueber das Verhalten der Körpertemperatur nach dem Seeluftbade und dem Seebade liegen, soweit wir uns orientiren konnten, keine genaueren Angaben vor.

Zwar sind Temperaturmessungen vielfach ausgeführt worden, aber es handelte sich, wo sie, wie meistentheils, in der Hohlhand und in der Achselhöhle ausgeführt wurden, um Bestimmungen des Wärmegrades der oberflächlichen Körperschichten, und auch die Messungen in der Mundhöhle, über die gleichfalls berichtet wird, geben kein genaues Bild von Wärmeverhältnissen des Körperinnern.

Stets wird angegeben, dass die Körpertemperatur nach Seebädern gesunken ist. So berichtet schon Virchow[1]) in seinen bekannten Untersuchungen aus Misdroy, dass die Wärme in seiner Hohlhand um 3—11°, in der Mundhöhle um 1—2° sank. Ebenso berichtet H. Weber[2]), dass bei der Mehrzahl der Badenden in der ersten Zeit nach dem Bade die Temperatur um 1—2° C. herabgedrückt ist (Messungen in Mund und Achselhöhle). Dabei bringt Weber den mehr oder weniger grossen Abfall der Körpertemperatur mit der Körperconstitution in Beziehung; bei kräftigen Personen soll sie wenig, bei schwächlichen erheblich sinken. Bei Anämischen fand er wiederholt ein Sinken um mehr als 2°.

Wir selbst nahmen die Temperaturmessungen stets im After vor und sind dabei zu wesentlich anderen Ergebnissen gekommen.

Der Badende begab sich vom Wasser aus direct in die Badezelle, hier wurde ihm ein Badetuch umgelegt und von einem Zweiten schnell eine oberflächliche Abtrocknung vorgenommen. Währenddessen wurde schon das Thermometer eingeführt, das 3 bis 5 Minuten liegen blieb.

Neben diesen Messungen nahmen wir eine grössere Zahl weiterer vor, und zwar theils des Morgens vor dem Aufstehen, einige Male erst nach der allmorgendlich vorgenommenen Körperwägung, ferner zuweilen nach dem Luftbad, häufiger vor dem Seebade, endlich kürzere und längere Zeit nach diesem.

---

1) R. Virchow, Physiologische Bemerkungen über das Seebad mit besonderer Berücksichtigung von Misdroy. Archiv f. pathol. Anatomie. XV. 1858.

2) H. Weber, Technik und Anwendung der Seebäder. Handb. d. physikal. Therapie. Theil I. Bd. 1. S. 370. Leipzig 1901.



Die Morgentemperaturen im Bett — cf. das Diagramm No. VIII, Tafel XXI — weichen nicht von denjenigen ab, die in Berlin früher zu verschiedenen Zeiten gefunden waren. Nur für Helwig fehlten Vergleichswerthe aus dem Binnenlande.

Die Temperaturen nach der Körperwägung und Wiederaufsuchen des Bettes liegen schon nicht unerheblich höher. Hier macht sich bereits die Wirkung der Muskelbewegung geltend, die zum Erreichen des Wägezimmers und für den Rückweg erforderlich waren. Der Anstieg der Körpertemperatur nach selbst geringfügigen Muskelbewegungen ist lange bekannt und z. B. von Johansson[1]) eingehend studirt worden. Bei unseren Bestimmungen tritt dieser Effect besonders deutlich in den Messungen vor dem Seebade hervor. Der Gang zur Badecabine, der ca. 10 Minuten erforderte, trieb die Körpertemperatur um 1° C. und mehr empor. Wir haben nach diesen Erfahrungen von häufigeren Messungen der Körperwärme nach dem Luftbade Abstand genommen, da mit diesen Körperbewegungen verbunden waren, also die Wirkung des Luftbades nicht rein zum Vorschein kommen konnte.

Die Erkenntniss der Wirkung des Seebades mit seinen intensiven wärmeentziehenden Einflüssen auf den Körper wird durch die Aenderungen, die die Körpertemperatur durch die vorangegangenen Muskelbewegungen erfahren hat, weniger getrübt. Die Wirkung des Seebades wäre qualitativ meist schon erkennbar, selbst wenn die Körpertemperatur vor dem Seebade nicht bestimmt wäre; da dies aber fast ausnahmslos geschah, so kann man sich auch über den Umfang der Wirkung des Seebades eine Vorstellung machen.

Entgegen der Anschauung, zu der man auf Grund der früheren Messungen kommen musste, zeigen nun unsere Ergebnisse (conf. das Diagramm No. VIII (Tafel XXI) und die Anhangstabelle No. XIX), dass die Wärme des Körperinnern bei Loewy und Bornstein stets noch über den Werth vor dem Bade anstieg und Grade erreichte, die schon als febril zu bezeichnen sind. Auch bei Müller und Cronheim stieg sie in einigen Versuchen, in anderen blieb sie so hoch, wie vor dem Bade, nur einmal sinkt sie bei Müller um 0,25°.

Selbst 10 und 12 Minuten nach Beendigung des Bades war bei Loewy und Bornstein die Körpertemperatur kaum gesunken.

Ganz anders verhält sich Helwig. Bei ihm sinkt sie in allen Versuchen um 1—2°, wobei sie einmal den am Morgen gefundenen Normalruhewerth erreicht, einmal etwas unter ihn heruntergeht, zweimal fast 1° unter ihm sich einstellt, also zu direct subnormalen Temperaturen führt.

Auf das Allgemeinbefinden von Helwig hatte das gar keinen Einfluss, er fühlte sich so frisch nach dem Bade wie wir.

Das Verhalten Helwig's zeigt, dass die Körperconstitution nicht von bestimmendem Einfluss auf das Verhalten der Körpertemperatur im Seebade ist. Helwig war der Kräftigste und körperlich Geübteste von uns. Der eigenthümliche Gang der Temperatur bei ihm hängt mit dem bereits im Capitel Blutdruck besprochenen Verhalten seiner Hautgefäss-

1) J. E. Johansson, Nordisk Med. Arkiv. Festband für Axel Key. No. 22.

musculatur zusammen. Während wir anderen mit blasser Haut das Bad verliessen, trat bei Helwig schon im Bade eine starke Erweiterung der Hautgefässe mit intensiver Hautröthung auf. Dadurch konnte es zu einer beträchtlichen Wärmeabgabe von Seiten der Haut und damit zu dem starken Sinken der Körpertemperatur kommen. — Auch 13 Minuten nach einem Seebade war sie einmal bei Helwig noch subnormal.

Sucht man unsere Ergebnisse vom Gesichtspunkte der Wärmeregulation zu deuten, so wäre zunächst zu betonen, dass an ihnen die Wärmeproduction und die Wärmeabgabe betreffende Processe betheiligt sind. Die Bewegungen im Seebade sowie die tonischen Muskelcontractionen, die erforderlich sind, um den andringenden Wellen den nöthigen Widerstand zu leisten, führen zu einer Wärmebildung, die im Allgemeinen wohl unterschätzt wird. Aber die gesteigerte Wärmebildung ist nicht maassgebend für das Steigen der Körpertemperatur. Nöthig ist hierzu die verminderte Wärmeabgabe von der Haut, die bekanntlich allein genügt, um, wie Loewy[1]) feststellen konnte, beim Aufenthalt im kalten Wasserbade selbst bei Ausschluss jeglicher Muskelcontraction und Fehlen jeder Zunahme der Wärmebildung die Körpertemperatur vorübergehend um einige Zehntel Grade zu steigern.

Wird die Wärmeabgabe nicht eingeschränkt, oder nimmt sie durch Erschlaffung der Hautgefässe zu, so vermag selbst stärkere Muskelarbeit nicht das Sinken der Körperwärme unter die Norm zu verhüten.

Da die überwiegende Zahl der Menschen sich im Seebade verhält, wie die vier Erstgenannten von uns, d. h. so, dass ihre Haut unter Contraction ihrer Gefässe blutarm wird, ihre Wärmeabgabe also sich vermindert, wird der Effect des Seebades auf die Körpertemperatur bei der Mehrzahl sich in einem Steigen der Körpertemperatur äussern.

12. Der Wasserwechsel des Körpers.

Wir haben während unserer ganzen Versuchsreihe die Menge des aufgenommenen Wassers, und zwar sowohl die in den Speisen wie in den Getränken enthaltene, genau festgestellt. Die letztere maassen wir, die erstere ergab sich aus der Menge der aufgenommenen Nahrung und aus ihrem uns bekannten Trockenrückstande. Die Wasserabgabe konnten wir gleichfalls ermitteln; denn wir stellten direct die Menge des Harns in Cubikcentimetern fest, indem wir das Gewicht des täglich entleerten Harnes und sein specifisches Gewicht ermittelten, ferner kannten wir das Gewicht der täglich aufgenommenen Speisen, das Gewicht des täglich entleerten Kothes und die Veränderungen, die das Körpergewicht von einem Tage zum anderen erfuhr. Daraus liess sich die Menge des als Perspiratio insensibilis ausgeschiedenen Wassers — Haut- und Lungenwasser — berechnen.

Wenn wir annahmen, typische Veränderungen beim Seeaufenthalt oder während der Periode der Seebäder zu finden, so sind wir grösstentheils enttäuscht worden. Damit soll nicht geleugnet werden, dass nicht etwa Aenderungen im Wasserwechsel durch Seeklima oder Seebad her-

1) A. Loewy, Pflüger's Archiv f. d. ges. Physiol. Bd. 46. 1889.



vorgerufen werden können, aber wenn sie vorhanden sind, so sind sie jedenfalls einerseits durch den vielfältigen Wechsel der meteorologischen Factoren, andererseits durch das nicht absolut gleich gehaltene Maass und die Art unserer Beschäftigung und die dem Belieben anheimgestellte und darum schwankende Wasseraufnahme fast vollständig verdeckt worden.

Für die Klärung einiger speciell physiologischer Fragen haben unsere Ergebnisse darum doch vielleicht ein gewisses Interesse.

Wir haben die Resultate auf den 4 Diagrammen No. IX, Tafel XXIII und theilweise in Anhangstabelle XXII und in den Texttabellen XX und XXI zusammengestellt.

Für die Diagramme ist zu bemerken, dass wir die Wasseraufnahme, soweit sie sich aus den Getränken und dem Wassergehalt der Speisen zusammensetzt, gegenübergestellt haben der Wasserabgabe durch insensible Perspiration und Harnmenge. Beides ist insofern nicht ganz exact, weil einerseits zu der von uns wiedergegebenen Wasser**aufnahme** sich ein Wasserquantum addirt, das im Körper selbst bei der Verbrennung der organischen Nährstoffe sich bildet, und andererseits bei der Wasser**abgabe** einmal die Menge des Kothwassers unberücksichtigt geblieben, demgegenüber aber die Menge der festen Harnbestandtheile mit in Rechnung gestellt ist. Wir haben nun für jeden von uns die Menge des Kothwassers berechnet, wofür für die einzelnen Perioden die genauen Grundlagen gegeben sind durch unsere Kenntniss des gesammten Kothtrockenrückstandes der Periode und des Gewichts der insgesammt entleerten Kothmengen. Bei der Berechnung der Kothwassermengen **pro Tag** zeigt sich nun, dass, von einzelnen Tagen mit diarrhoeischen Entleerungen abgesehen, diese Menge annähernd so viel beträgt, wie der von uns zu Unrecht als Harnwasser mit in Anschlag gebrachte Trockenrückstand des Harns. Dieser ist bei der vollkommen gleichmässigen Ernährung und der praktisch vorhandenen Constanz der täglichen N-Ausscheidung als täglich gleichwerthig anzusehen und beträgt ca. 50 g pro die. Beide Werthe heben sich also gegenseitig in für die praktische Betrachtung genügender Weise auf, so dass die Schlüsse, die wir aus unseren Diagrammen ziehen, zu Recht bestehen bleiben.

Zunächst ergiebt sich aus ihnen, wie zu erwarten war, ein deutlicher Parallelismus zwischen Wasseraufnahme und Gesammtwasserausgabe, wo die eine hoch ist, ist es auch die andere und umgekehrt. Allerdings stimmen nicht **täglich** Wasseraufnahme und Wasserabgabe überein, so dass man an **Aenderungen des Wassergehaltes des Körpers** denken muss. Aber diese sind vorübergehender Natur, denn wenn man eine gewisse Zahl von Tagen zusammennimmt, etwa die zu den einzelnen Perioden gehörigen, so gleicht sich die Differenz mit hinreichender Sicherheit aus.

Irgend welche **typischen Unterschiede** in der **Wasserbilanz** der **verschiedenen Perioden** sind **nicht** zu erkennen. Wir wollen deshalb nur auf die in Betracht kommenden Werthe, die in Tabelle XX vereinigt sind, hinweisen, ohne weiter darauf einzugehen. Bemerken möchten wir jedoch, dass die anscheinend grossen Differenzen, die in



Tabelle XX.

Person und Periode	Mittlere tägliche Gesammtwasseraufnahme plus Wasserbildung im Körper ccm	Mittlere tägliche Gesammtwasserabgabe (in Harn, Koth, Perspiration) ccm
Loewy I	2008	2198
II	1839	1895
III	1943	2022
IV	1995	1959
Müller I	2079	2166
II	1955	2048
III	2144	2273
IV	2119	2343
Cronheim I	1559	1782
II	1517	1559
III	1666	1842
IV	2020	1815

vielen Perioden bestehen, sich durch eingetretene Aenderungen des Körpergewichtes vielfach ausgleichen, so bei Loewy in Periode I, bei Cronheim in Periode III und IV, bei Müller in Periode III und IV, so dass nur Differenzen bestehen bleiben, wie sie bei derartigen Berechnungen nicht zu vermeiden sind.

Wir suchten etwaige Aenderungen des Wassergehaltes des Körpers noch direct an Mäusen festzustellen.

Wir benutzten 32 Mäuse, von denen 16 in Berlin blieben, 16 mit an die See genommen wurden. Bei je 8 beider Hälften wurde der Wassergehalt des ganzen Thieres bestimmt, bei den übrigen gesondert der Wassergehalt von Haut und Magen-Darm einerseits, des übrigen Körpers andererseits. Auch hier fanden wir keinen Effect des Seeaufenthaltes, indem die individuellen Differenzen grösser waren als die Unterschiede zwischen dem Durchschnitt des Wassergehaltes der in Berlin und der an der See gehaltenen Thiere. —

Auch eine Aenderung in der Vertheilung des abgegebenen Wassers auf den Harn einerseits und Haut und Lungen andererseits mit dem Beginn des Seeaufenthaltes ist nicht sicher nachzuweisen; dazu schwanken die Aenderungen in der Vertheilung zu sehr. Das geht wiederum aus den Diagrammen IX und aus den Werthen der Anhangstabelle XXII, S. 683, hervor. Eher kann man ein übersichtliches Ergebniss erwarten, wenn man berechnet, wieviel Procent der gesammten Wasserausscheidung auf die Perspiratio insensibilis im Durchschnitt der einzelnen Perioden kommen.

Diese Rechnung findet sich auf Stab 6 der Tabelle XXI (siehe umstehend).

Höchstens bei Loewy, bei dem in der ersten Berliner Periode die Perspirationsgrösse abnorm hoch liegt, ist eine relative Abnahme der Perspiratio insensibilis an der See, speciell während der Periode der Seebäder, zu erkennen; bei Müller und Bornstein ist das nicht der Fall, bei Cronheim ist eine von Periode zu Periode sich deutlicher

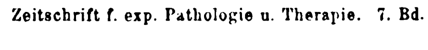




Tabelle XXI.

1	2	3	4	5	6
Person und Periode	Tägliche Perspiratio insensibilis ccm	Tägliche Perspiration pro qm Körperoberfl. ccm	Tägliche Harnmenge ccm	Tägliche Gesammtwasserausscheidung ccm	Perspiration in pCt. der Gesammtwasserausscheidung
Loewy I	1117	577,9	887	2004	55,7
II	911	471,3	986	1897	48,0
III	898	464,6	1089	1987	45,2
IV	1004	519,4	979	1983	50,6
Müller I	1242	610,3	888	2130	58,3
II	1174	576,9	877	2051	57,2
III	1356	663,3	924	2280	59,5
IV	1265	621,6	1064	2329	54,3
Cronheim I	1014	496,3	650	1664	60,9
II	839	410,6	748	1587	52,9
III	937	458,6	908	1845	50,8
IV	859	420,4	917	1776	48,4
Bornstein I	—	—	—	—	—
II	1297	549,2	939	2236	58,0
III	1308	553,9	952	2260	57,9
IV	1306	553,0	1125	2431	53,7

ausprägende Abnahme vorhanden, die in der Nachperiode in Berlin am stärksten ist.

Wenn man sich vor Augen hält, dass in und nach einem kalten Bade sich die Harnabscheidung vermehrt, so muss während der übrigen Tagesstunden der Seebäderperiode eine vicariirende Einschränkung der Harnsecretion wenigstens bei Müller und Bornstein zu Stande gekommen sein.

Dagegen zeigen Stab 2, 3 und 6, Tab. XXI, etwas anderes, was im Einzelnen noch deutlicher die Diagramme IX a—d wiedergeben, nämlich dass individuell der Umfang der Perspiration und ihr Antheil an der Gesammtwasserabgabe sich verschieden gestaltet. Bei Loewy und Cronheim ist die Perspiration geringer als bei Müller und Bornstein. Auch der Antheil der Perspiration an der gesammten Wasserabgabe ist bei den erstgenannten geringer als bei den letzteren. Bei Loewy ist die Wasserabgabe durch Perspiration geringer als die Harnwassermenge (vergl. Stab 2 und 4, Tabelle XXI), bei Müller und Bornstein überwiegt sie in allen Perioden über die Harnmenge.

Da wir alle uns unter den gleichen meteorologischen Bedingungen befanden und bei gleicher Thätigkeit, fallen diese Factoren als ursächliche Momente für die bestehenden Differenzen aus. Die Kleidung war bei uns allen insofern gleich, als sie aus Oberkleidern und Wollhemd nebst wollenen Unterkleidern bestand; das beweist freilich nicht unbedingt, dass der Wärmeschutz bei allen der gleiche war. Es ist aber unwahrscheinlich, dass ungleicher Wärmeschutz das allein Maassgebende sein sollte. Viel eher dürften die Ergebnisse die Thatsache bestätigen, dass die beiden Fettleibigsten (Müller und Bornstein) ihre Entwässerung mehr durch



gesteigerte Wasserverdunstung bewerkstelligten, als die mit geringerem Fettpolster versehenen beiden anderen. Auch wenn man, wie das in Stab 3, Tabelle XXI, geschehen ist, die Perspiration auf die Einheit der Körperoberfläche berechnet, bleiben die individuellen Differenzen zwischen Loewy-Cronheim einerseits und Müller-Bornstein anderseits bestehen.

13. Der Kochsalzwechsel.

Bei Beginn unserer Untersuchungen standen wir trotz einiger entgegenstehender, in der Literatur vorliegender Angaben (vergl. den folgenden Abschnitt) unter dem weitverbreiteten Eindruck, dass der Kochsalzgehalt der Seeluft an dem sicher beobachteten günstigen Einfluss des Seeklimas einen Antheil habe. — Wir haben deshalb den Kochsalzwechsel bei jedem von uns genauer verfolgt. Zu dem Zwecke bestimmten wir den Chlorgehalt des täglich ausgeschiedenen Harnes, den des Kothes der einzelnen Perioden, ferner die Kochsalzmenge, die wir mit dem Fleische, dem Käse, der sog. ungesalzenen Butter und mit dem Wasser täglich einführten. Die Kochsalzmenge in den verzehrten Gemüsen, dem Reis, den Cakes ist so gering, dass sie wenig in Betracht kommt; wir schätzten sie auf Grund der Werthe, die dafür von anderen Autoren angegeben und in dem König'schen Handbuch, sowie bei Albu-Neuberg: „Mineralstoffwechsel" zusammengestellt sind.

Danach setzte sich unsere Chloraufnahme pro die folgendermaassen zusammen:

Im Schinken: 4,0 g; im Käse 0,28—0,4 g bis zum 11. September, 0,7—1,0 g bis zum 15. September, je nach der genossenen Menge; in der Butter um 0,1 g mit geringen Schwankungen, je nach der Grösse der Butterration des Einzelnen (conf. Tabelle I, S. 631).

Der Liter Trinkwasser enthielt an der See **240** mg Kochsalz, d. h. ca 4 mal soviel wie in Berlin.

Für das Mittagsgemüse berechnet sich die Chloreinnahme zu 0,3 g pro Person, dazu kommt pro Person eine Menge von 4,3 g, mit der es gesalzen wurde. — Für 100 g Cakes sind 0,2 g Kochsalz anzusetzen.

Die tägliche Kochsalzzufuhr lag um 12 g; ihre geringen individuellen und periodenweisen Schwankungen zeigt Stab 6 der Anhangstabelle No. XXII. Auf diese Tabelle verweisen wir auch bezüglich der Kochsalzausscheidung mit Harn und Koth. — An einigen Tagen wurde auch die Kochsalzabgabe von der Haut untersucht Darüber ist das Nähere im folgenden Abschnitt angegeben.

Auffallend ist, dass die tägliche Kochsalzausscheidung trotz gleich gehaltener Kochsalzaufnahme schwankt (cfr. Anhangs-Tab. XXII Stab 4). Die Schwankungen sind durchaus nicht gering, betragen häufig viele Gramme. So bei Loewy zwischen dem 20. und 21. August (13,3 : 9,7 g), zwischen dem 30. August und 2. September (12,3 : 9,5 : 15,0 : 12,0), dem 3. und 4. September (10,9 : 16,6); bei Müller zwischen dem 19. und 20. August (12,18 : 7,84 g), dem 27. bis 29. August (11,5 : 15,1 : 9,8 g), dem 6. und 7. September (14,6 zu 8,6 g). Bei Cronheim finden sich die gleichen Schwankungen, z. B. zwischen dem 2. und 5. und zwischen dem 8. und 9. September.



Die Kochsalzausscheidung geht also auch bei gleichmässiger Kochsalzzufuhr nicht gleichmässig vor sich. — Wie bekannt, ist dies bei Nierenerkrankungen, besonders bei acuten und in fieberhaften Krankheiten in ausgeprägtestem Maasse der Fall; bei gesunden Menschen ist das gleiche Verhalten, wenn es auch hier in kleinerem Maassstabe in die Erscheinung tritt, in so ausgedehnten Reihen, soweit wir sehen können, noch nicht festgestellt worden.

Dass übrigens auch bei gesunden Thieren Schwankungen in der Kochsalzausscheidung vorhanden sind, hat erst kürzlich wieder v. Hösslin[1]) zeigen können.

Ueber die Ursache dieser täglichen Schwankungen in der Kochsalzausscheidung lässt sich etwas Abschliessendes nicht sagen.

Wir haben berechnet, ob sie mit dem Wasserwechsel etwa derart zusammenhängen, dass an den Tagen, an welchen die Wassereinnahme über die Wasserausgabe überwog, also eine Wasserretention stattfand, die Kochsalzausscheidung gering war, hoch dagegen im umgekehrten Falle. Das fand sich nun in einer grossen Zahl von Fällen bestätigt; so bei Loewy am 31. August und vom 1.—7. September, bei Müller z. B. am 29. August und 6. September. Aber andererseits fanden wir doch zu häufig das Umgekehrte, als dass wir das obengenannte Verhalten als gesetzmässig ansehen könnten. So war bei Loewy am 29. August die Wassereinnahme weit geringer als die Ausgabe (cf. Diagramm No. IX, Tafel XXIII) und trotzdem ist die Kochsalzausscheidung an diesem Tage niedrig; am 30. August war die Wassereinnahme grösser, die Wasserausgabe geringer und trotzdem war die Kochsalzausscheidung erheblich. — Dasselbe Verhalten findet sich weiter z. B. bei Müller am 20., 27., 30. August.

Weit eher besteht ein Zusammenhang zwischen der Höhe der Kochsalzausscheidung und der Harnmenge. Mit nur wenigen Ausnahmen (z. B. bei Cronheim) geht aus der Anhangstabelle No. XXII hervor, dass mit steigendem Harnvolumen auch die Kochsalzausscheidung steigt, und dass sie mit sinkendem fällt.

Danach dürfte es sich einfach um eine Ausschwemmung von Kochsalz mit dem Harnwasser handeln.

Ein etwaiger Einfluss des Seeklimas oder der Seebäder wird am besten ersichtlich durch eine Zusammenfassung der Kochsalzausscheidung für die einzelnen Perioden und durch Mittelung der Werthe.

Die so gewonnene mittlere tägliche Kochsalzausscheidung und zugleich die Kochsalzaufnahme enthält die nebenstehende Tabelle XXIII.

Auch im Mittel der einzelnen Perioden findet sich keine vollkommene Uebereinstimmung zwischen Kochsalzaufnahme und Kochsalzabgabe durch den Harn. Dies ist jedoch auch nicht möglich, da ja durch die Haut eine gewisse Menge Kochsalz ausgeschieden wird. Demnach muss die Ausscheidung durch den Harn hinter der Aufnahme auch bei vollkommenem Kochsalzgleichgewicht zurückbleiben. So ist es auch bei uns in fast allen Perioden, wobei hervorzuheben ist, dass vielfach die Differenz

1) v. Hösslin, Experimentelle Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie des Kochsalzwechsels. Zeitschr. f. Biolog. Bd. 53. S. 25. 1909.



Tabelle XXIII.

Person und Periode	Kochsalzausscheidung im Harn g	Kochsalzeinnahme g
Löwy I	11,70	11,93
II	11,74	12,22
III	13,19	12,12
IV	12,26	12,40
Müller I	11,07	11,89
II	11,10	12,18
III	11,92	12,08
IV	11,15	12,36
Cronheim I	10,56	11,93
II	11,28	12,22
III	13,21	12,12
IV	9,23	12,40

durch den Kochsalzverlust durch die Haut annähernd gedeckt wird. In besonderen Versuchen (vgl. den nächsten Abschnitt) wurde dieser bei jedem von uns ermittelt; er betrug bei Loewy 0,17 g Kochsalz, bei Müller 0,35 g Kochsalz für 24 Stunden. Unter Hinzuziehung dieser Werthe ergiebt sich bei Loewy in Periode I und IV vollkommenes Kochsalzgleichgewicht, annäherndes in Periode II. Nur in der Seebadperiode ist die Kochsalzausscheidung erheblich gesteigert und zwar über die Einnahme hinaus.

Bei Müller besteht scheinbar eine gewisse Kochsalzretention in allen Perioden; bemerkenswerth ist jedoch, dass diese wieder in der Bäderperiode am geringsten ist durch Steigerung der Kochsalzausscheidung in dieser. — Bei Cronheim besteht gleichfalls eine hinter der Einnahme zurückbleibende Ausscheidung, wieder bis auf die Bäderperiode, in der letztere ebenso wie bei Loewy die Einnahme bedeutend übertrifft.

Wir wollen hier nur die an drei Personen gefundene Thatsache verzeichnen, dass es während der Seebäder zu einer — bei zweien beträchtlichen — Steigerung der Kochsalzausscheidung gekommen ist, ohne vorläufig die Möglichkeiten zu erörtern, die zu diesem Ergebniss geführt haben können.

Nur auf Eins möchten wir hinweisen. Man könnte daran denken, dass während des Bades Seewasser verschluckt worden ist und dadurch die Kochsalzzufuhr gesteigert wurde. Das kann jedoch nicht in Betracht kommen, denn dann müssten wir in jedem Bade etwa 100 ccm Seewasser geschluckt haben, um die Mehrausscheidung auf diesem Wege erklären zu können. Und das war sicher nicht der Fall; wir glauben sogar behaupten zu können, dass wir uns mit vollkommenem Erfolg vor diesem Zufall hüteten.

14. Beobachtungen über den Kochsalzgehalt der Seeluft und die Lichtwirkung an der See.

Wir hielten es nicht für überflüssig, einige Versuche über den Salzgehalt der Luft am Meeresstrande anzustellen. Gegenüber älteren Unter-



suchungen stellten allerdings schon Lindemann[1]), Hiller[2]) und Kruse[3]) fest, dass die Strandluft gewöhnlich kochsalzfrei ist. Aber man trifft immer wieder auf die Anschauung, dass Kochsalz der Seeluft beigemengt sei und sucht mit diesem präsumirten Kochsalzgehalt physiologische und therapeutische Wirkungen der Seeluft in Zusammenhang zu bringen.

Um den NaCl-Gehalt der Seeluft zu bestimmen, gingen wir so vor, dass wir mittelst eines aus 2 Fünfliterflaschen bestehenden Aspirators im langsamen Strom die Luft durch 2 mit Silbernitratlösung beschickte Waschflaschen hindurchsaugten. Die Schnelligkeit des Luftzutritts war so geregelt, dass in einer Stunde etwa 5—15 Liter durchgesaugt wurden. Die Versuche dauerten 2—3 Stunden, so dass gewöhnlich 20 Liter Luft hindurchtraten. Sie wurden vor einer Strandhütte unter Abschluss directen Sonnenlichts angestellt, derart, dass die Eintrittsöffnung der Waschflasche nach dem Meer hinwies. Bei den ersten Versuchen war die Waschflasche zwar mit Tüchern umwickelt, aber nicht lichtdicht verschlossen. Am Ende war die Silberlösung klar geblieben, es hatte sich aber ein schwarzer Niederschlag gebildet.

Versuch vom 18. August 1908. Nordwind nach Westen drehend, d. h. Seewind. Entfernung vom Wasser 40 m. Bei dem Zurücktitriren der Silbernitratlösung ergab sich ein Verlust von 1,9 ccm $\frac{n}{10}$ $AgNO_3$. Durchgesaugt 10 Liter Luft. Am 19. August wurde der Versuch wiederholt bei bedecktem Himmel und reinem See(West)wind. Schon in der ersten Minute begann die Schwärzung der Lösung, der bald die Bildung eines Niederschlags folgt. Durchgesaugt wurden 20 Liter in 2 Stunden, zersetzt waren 1,0 ccm der Silberlösung, d. h. die Wirkung beträgt nur $\frac{1}{4}$ der vorigen.

Die in diesen Versuchen beobachtete Schwärzung, ohne gleichzeitige Bildung von Chlorsilber, kann entweder auf der Einwirkung des Ozons der Seeluft auf die Silberlösung beruhen oder eine Wirkung des Lichtes sein. Zur Entscheidung dieser Frage dienten die nächsten Versuche.

Am 20. August wurden zwei Versuche auf der Düne angestellt, d. h. etwa 50 m über dem Meeresspiegel und etwa 70 m von der See entfernt. Im ersten Versuch waren die Waschflaschen nicht bedeckt und der Inhalt der ersten Flasche mit Salpetersäure eben angesäuert. In beiden Flaschen trat alsbald, in der zweiten allerdings etwas langsamer als in der ersten Schwärzung ein. Ein Niederschlag wurde während der ersten 10 Minuten nicht beobachtet. Durchgeleitet wurden 5 Liter Luft in 32 Minuten, zersetzt waren 0,6 ccm Silberlösung. In dem unmittelbar darauf folgenden zweiten Versuche wurde die Flasche sorgfältig mit einem schwarzen Tuch verdeckt gehalten und der Inhalt in einen verhältnissmässig dunklen Raum zurücktitrirt. Durchgeleitet wurden in 20 Minuten wiederum 5 Liter Luft. Der Inhalt beider Flaschen zeigte diesmal keine Bräunung,

1) Lindemann, Die Nordseeinsel Helgoland. Berlin 1889.
2) Hiller, Die Wirkungsweise der Seebäder. Berlin 1890.
3) Kruse, Ueber die Beschaffenheit der Nordseeluft. Balneol. Centralbl. 1892.



dagegen Chlorsilbertrübung, die jedoch so gering war, dass sie wohl dem Auge erkennbar war, dagegen durch Titration mit der verwendeten $\frac{n}{10}$-Lösung nicht quantitativ bestimmt werden konnte. Aus diesem Versuch geht hervor, dass die Dunkelfärbung im Wesentlichen auf eine Lichtwirkung zurückzuführen ist, wir sind deshalb bei den folgenden Versuchen, die alle wieder vor der Strandhütte angestellt wurden, so verfahren, dass wir die Waschflasche zunächst mit schwarzem Papier umklebten und jede Rohrleitung und Flasche möglichst lichtdicht mit einem schwarzen Tuch umhüllten. Am 21. August war Fuss und Kopf der Flasche noch nicht vollständig bedeckt; hier fand sich noch eine mässige Bräunung, in den beiden folgenden dagegen war dann nichts mehr zu erkennen.

Am 21. August waren die Windverhältnisse so, dass theils kein reiner Seewind, theils directer Landwind herrschte, dabei weiche Luft. Durchgeleitet wurden 20 Liter in 70 Minuten, zersetzt war 0,40 ccm $\frac{n}{10}$ $AgNO_3$.

Am 22. August herrschte nicht reiner Seewind und mässiger Wellengang bei schwülem Wetter. Durchgeleitet wurden in 110 Minuten 20 Liter Luft. In diesem Versuch in lichtdicht abgeschlossener Flasche, in dem also keine Bräunung vorhanden war, waren 0,05 ccm $\frac{n}{10}$ $AgNO_3$. zersetzt.

Am 23. August herrschte starker Seewind mit hohem Wellengang, die See war so weit vorgetreten, dass wir uns nur 16 m vom Wasser entfernt befanden. Durchgeleitet wurden wieder 20 Liter in 90 Minuten. Das Resultat war derart, dass schon der erste Tropfen der Silberlösung eine bleibende Röthung bei dem Zurücktitriren gab, d. h. weniger Silberlösung zersetzt wurde, als einem Tropfen der Zehntelnormallösung entsprach.

Die Versuche ergaben also zunächst eine Bestätigung der schon mehrfach gemachten Erfahrung, dass die Seeluft praktisch salzfrei ist; besonders beweisend dafür ist der letzte Versuch vom 23. August, weil bei ihm die klimatischen Bedingungen für eine Anfüllung der Luft mit Kochsalztheilchen durch Zerstäuben des Seewassers besonders günstig waren; obendrein befanden wir uns ja in fast unmittelbarer Nähe der See.

In einem scheinbaren Gegensatze hierzu steht die Beobachtung, dass bei dem Wandern am Strande selbst in einiger Entfernung vom Wasser sich bei Seewind nach nicht langer Zeit ein salziger Geschmack auf den Lippen bemerkbar macht. Demgegenüber ist zu bedenken, dass viel grössere Mengen Luft mit den unbedeckten Körpertheilen in Berührung kommen, als wir der Analyse unterzogen, also auch ein minimaler Salzgehalt im Laufe der Zeit sich bemerkbar machen muss. Es ist aber an die Möglichkeit zu denken, dass der salzige Geschmack an den Lippen gar nicht entsteht durch Ablagerung des in der Luft enthaltenen Salzes, sondern durch Haftung von feinsten Sandkörnchen, die durch den Wind aufgewirbelt werden und Kochsalz adsorbirt enthalten, herrührend



von einer vorhergegangenen Durchtränkung des Bodens mit Seewasser. Dass wirklich der trockene Seesand salzhaltig ist, zeigen folgende Versuche.

Wir übergossen je 50 g Seesand, von dem die eine Probe dicht am Meer, die andere an der Wandelbahn, d. h. am Fuss der Düne, eine dritte auf der Düne selbst entnommen war, mit je 250 ccm dest. Wasser und digerirten 24 Stunden bei Zimmertemperatur. Vom Filtrat wurde in je 50 ccm der NaCl-Gehalt titrimetrisch bestimmt. Es fand sich, dass in der vom Fuss der Düne und auf der Düne entnommenen Sandprobe der NaCl-Gehalt so gering war, dass er durch Titration mit $\frac{n}{10}$-Lösung nicht mehr quantitativ bestimmt werden konnte, dagegen war in der unmittelbar am Meer entnommenen und daher mit Seewasser in directe Berührung gekommenen Sandprobe reichlich NaCl enthalten. Aus 10 g Sand extrahirten wir 8,2 mg NaCl. Eine gewichtsanalytische Bestimmung des NaCl-Gehaltes ergab für die am Fuss der Düne entnommene Sandprobe 0,6 mg in 10 g, für den auf der Düne entnommenen Sand nur 0,3 mg.

Mag nun aber der minimale Salzgehalt, der als salziger Geschmack auf den Lippen sich bemerklich macht, herrühren von Salzspuren der Seeluft oder salzhaltigen aufgewirbelten Sandtheilchen, so sind die Mengen doch viel zu gering, dass man ihnen eine physiologische Wirkung beimessen könnte. Wir haben directe Versuche angestellt über die Kochsalzmenge, die sich in 24 Stunden an der Körperoberfläche ansammelt, in Berlin sowohl wie an der See. Wir gingen so vor, dass wir nach Abwaschung des gesammten Körpers mit destillirtem Wasser Cl-frei gewaschene Unterwäsche anlegten, diese 24 Stunden lang trugen, dann mit saurem destillirtem Wasser auskochten. Der Körper wurde wieder mit destillirtem Wasser abgewaschen und sämmtliche Waschwässer eingeengt und ihr Cl-Gehalt bestimmt. Es wurde speciell darauf gesehen, dass das körperliche Verhalten so ruhig war, dass es nicht zu Schweissausbruch kam. An der See befanden sich die Versuchsindividuen während des grössten Theils des Tages am Strande. Dabei ergab sich, dass bei Loewy in Berlin und an der See der NaCl-Gehalt der Haut absolut identisch war, in beiden Fällen betrug er für 24 Stunden **0,17** g NaCl. Bei Müller fanden sich in Berlin **0,358** g, an der See **0,346** g. Das würde auch dafür sprechen, dass der salzige Geschmack der Lippen wohl mehr von aufgewirbelten Sandtheilchen herrührt, die an den feuchten Schleimhautoberflächen haften bleiben, während sie von den trockenen Körpertheilen wieder abprallen.

Will man überhaupt an eine Kochsalzwirkung von der Haut aus denken, so kämen viel eher diejenigen Mengen in Betracht, die nach einem Seebad selbst bei sorgfältigem Abtrocknen an der Körperoberfläche haften bleiben. Schon Hiller[1]) hat auf diesen Punkt hingewiesen. Bei Vieren von uns bestimmten wir diese Mengen in

1) Hiller, a. a. O., S. 17.



einem Versuche, indem gleich nach der Abtrocknung der Körper mit destillirtem Wasser abgewaschen wurde. Dabei fanden sich bei

	g NaCl	pro qm Körperoberfläche
Bornstein	0,288	0,122
Loewy	0,377	0,195
Helwig	0,365	0,171
Müller	0,234	0,115

Die nicht unbeträchtlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Theilnehmern, die sich selbst bei Berechnung auf gleiche Oberfläche finden, dürfen wohl auf die verschiedenen Grade der Behaarung zu beziehen sei, da Bornstein und Müller als die am wenigsten behaarten auch die geringste NaCl-Retention zeigen. Es handelt sich hier jedenfalls um nur geringe Mengen, die die 24stündige Kochsalzabgabe von der Haut nur bei Loewy wesentlich übertreffen. Wie weit von dieser Salzauflagerung reflectorische Wirkungen ausgehen, durch die, wie man denken könnte, das Circulationssystem, speciell Blutvertheilung und Blutdruck beeinflusst wird, müsste weiter untersucht werden. — Wenn wir mit Bezug auf den Kochsalzgehalt der Seeluft nur die im Wesentlichen negativen Befunde früherer Untersucher bestätigen konnten, und uns daraufhin der noch immer gangbaren Anschauung von einer Wirkung des Kochsalzgehaltes der Seeluft auf den menschlichen Organismus nicht anschliessen können, so glauben wir doch anderseits auf die von uns constatirte intensive Lichtwirkung hinweisen zu sollen. Auch diese ist ja nicht unbekannt. Sie macht sich speciell bei photographischen Aufnahmen bemerklich. Vielleicht ist auf sie und nicht allein auf die gleichmässige Temperatur und den höheren Feuchtigkeitsgehalt die Thatsache zurückzuführen, dass noch bis spät in den Herbst hinein die Vegetation an der Nordsee einen sommerlichen Charakter behält.

15. Schlussbetrachtung.

In den vorstehenden Mittheilungen haben wir im Wesentlichen nur die directen Zahlenergebnisse unserer Untersuchungen gegeben, ohne uns — abgesehen von dem die Blutdruckverhältnisse betreffenden Abschnitt — eingehender auf theoretische Erörterungen oder auf practische Nutzanwendungen einzulassen.

Wir mussten so verfahren; denn trotz des gewiss nicht geringen Materiales, das wir in den 35 Tagen unserer Versuchsreihe gesammelt haben, scheinen uns unsere Erfahrungen nicht auszureichen, um gerade die theoretisch interessanten Punkte, besonders die den Gaswechsel betreffenden, zu klären. Ein Theil der Ergebnisse liess sich auch erst nach der nach Abschluss der Versuchsreihe in Berlin erfolgten Verarbeitung des gewonnenen Materiales übersehen, so dass weitere Versuche unmöglich waren. Dazu kommt, dass wir theils aus äusseren, theils aus in der Sache selbst liegenden Gründen nicht im Stande waren, den Seeaufenthalt länger auszudehnen.

So haben unsere Untersuchungen zum Theil mehr Fragen aufgeworfen als beantwortet und können im Wesentlichen mehr als Grund-



lage für weitere Forschungen dienen, als dass sie etwas Abschliessendes liefern. Das gilt insbesondere für den Einfluss des Seeklimas auf den Gaswechsel wie für den der Seebäder auf den Eiweissumsatz. — Sichergestellt ist dagegen der langdauernde Effect der Seebäder auf den Gesammtumsatz im Sinne einer Anregung desselben. Als sicher kann auch das negative Ergebniss unserer Versuche über den Kochsalzgehalt der Seeluft angesehen werden.

Am werthvollsten scheinen uns unsere Ergebnisse über die Wirkung von Seeklima und Seebad auf die Circulationsverhältnisse zu sein, und hier wieder die Thatsache, dass, entgegen der wohl allgemeinen Anschauung, das Luftbad an der See trotz der in ihm enthaltenen Factoren, die geeignet sind, blutdrucksteigernd zu wirken und die Herzarbeit zu erhöhen, doch nichts von dieser Wirkung erkennen liess, weder bei Gesunden, noch, von einer Ausnahme abgesehen, bei den von uns untersuchten Arteriosklerotikern.

Diese Thatsache ist zugleich practisch wichtig, da sie eine bisher geltende Contraindication gegen einen Seeaufenthalt Arteriosklerotischer als nicht zu Recht bestehend erweist.

Sind unsere Ergebnisse auch noch lückenhaft, so genügen sie andererseits doch um nunmehr klarer das Gemeinsame und Gegensätzliche zwischen Höhenklima und Seeklima zu erkennen und die Indicationen für beide etwas fester zu umgrenzen.

16. Belege.

Tabelle II. **Nahrungsanalysen.**

Nahrungsmittel	Wasser pCt.	Stickstoff pCt.	Fett pCt.	Brennwerth W.-E.	Asche pCt.	NaCl pCt.
Bohnen	2,42	3,045	5,02	399,75	6,22	—
Grüne Erbsen . .	2,88	6,543	1,14	420,82	3,84	—
Carotten	3,48	1,867	1,45	372,33	7,34	—
Kartoffeln . . .	8,84	1,014	0,32	359,63	2,59	—
Reis	11,90	1,380	0,25	388,07	—	—
Albert-Cakes . .	3,07	1,510	8,12	445,02	—	—
Marmelade . . .	44,20	0,07	—	190,00	—	—
Lachsschinken[1] .	61,65	3,459	12,56	241,30[2]	—	1,6
Butter[3]	12,10	0,10	85,15	800,40	—	0,1
Chesterkäse (10. 8. bis 9. 9.[4]) . . .	34,03	3,695	35,11	475,85	3,69	0,40
do. 10.—14. 9.[5]) .	31,91	4,536	31,46	473,05	—	1,011
Fleischbüchse . .	—	7,24	60,23	—	—	—

1) Mittel aus 4 Proben. — 2) N $^0/_0$ × 6,25 × 5,7 + Fett-$^0/_0$ × 9,4. — 3) Mittel aus 3 Proben. — 4) in Berlin gekauft. Mittel aus 3 fast identischen Proben. — 5) im Badeorte gekauft.



Tabelle III. **Stoff- und Energiewechsel.** (Loewy.)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
							Fett		Energie				
Ort und Datum	Körpergewicht kg	Stickstoffeinnahme g	Stickstoff im Koth p. Tag g	Stickstoff resorbirt g	Stickstoff im Harn g	Stickstoffbilanz g	Einnahme g	im Koth p. Tag g	Einnahme W.-E.	im Koth p. Tag W.-E.	resorbirt W.-E.	im Harn W.-E.	verwerthete W.-E.
Berlin													
10. 8.	63,35	12,73		11,71	12,03	—	199,1		—		—	—	—
11. 8.	63,35	14,99		13,97	13,13	+0,84	168,7		2721,2		2602,8	111,6	2491,2
12. 8.	62,89	13,88		12,86	11,77	+1,09	157,3		2779,5		2661,1	100,1	2561,0
13. 8.	62,46	14,29	1,02	13,27	13,94	−0,67	178,7	4,7	2787,1	118,4	2658,7	118,5	2540,2
14. 8.	63,09	14,82		13,80	14,96	−1,16	177,3		2786,9		2668,5	127,2	2541,3
15. 8.	62,76	14,06		13 04	12,17	+0,87	177,3		2791,5		2673,1	103,4	2569,7
16. 8.	—	14,28		13,27	14,80	−1,53	178,7		2801,0		2667,5	125,8	2541,7
Nordseebad													
17. 8.	62,93	14,82		13,81	12,31	+1,50	177,2		2779,1		2645,6	93,6	2552,0
18. 8.	62,56	14,06		13,05	13,61	−1,56	177,2		2783,7		2650,2	103,4	2546,8
19. 8.	62,70	14,28		13,27	13,61	−1,34	178,6		2795,7		2662,2	103,4	2558,8
20. 8.	62,77	14,82	1,01	13,81	13,30	+0,51	177,2	10,5	2779,1	133,5	2645,6	101,1	2544,5
21. 8.	62,35	14,06		13,05	13,29	−0,25	177,3		2783,7		2650,2	101,0	2549,2
22. 8.	62,74	14,44		13,43	13,92	−0,49	178,7		2815,8		2682,3	105,6	2576,7
23. 8.	62,74	14,82		13,81	13,72	+0,09	177,3		2779,1		2645,6	104,3	2541,3
24. 8.	62,68	14,06		13,05	14,01	−0,96	177,3		2783,7		2650,2	106,5	2543,7
25. 8.	62,54	15,00		13,99	14,00	−0,01	177,3		2793,4		2659,9	106,4	2553,5
26. 8.	62,72	14,82		13,81	13,66	−0,15	177,3		2779,1		2645,6	103,8	2541,8
27. 8.	62,65	14,28		13,27	14,20	−0,93	179,4		2805,0		2671,5	107,9	2563,6
28. 8.	62,50	14,06		12,92	14,12	−1,20	177,3		2793,6		2651,1	115,8	2535,3
29. 8.	62,30	14,82		13,68	13,02	+0,66	177,3		2796,9		2654,4	106,8	2547,6
30. 8.	62,29	14,06		12,92	12,80	+0,12	177,3		2872,2		2729,7	105,0	2624,7
31. 8.	61,84	14,28		13,14	13,20	−0,06	178,5		2809,9		2667,4	108,2	2559,2
1. 9.	62,40	14,82		13,68	14,25	−0,57	177,3		2796,9		2654,4	116,8	2537,6
2. 9.	62,20	14,06		12,92	13,55	−0,63	176,8		2801,5		2659,0	111,1	2547,9
3. 9.	62,40	14,28		13,14	13,38	−0,24	178,5		2809,5		2667,0	109,7	2557,3
4. 9.	62,48	14,82	1,14	13,68	13,68	+ 0	177,2	7,3	2818,1	142,5	2675,6	112,2	2563,4
5. 9.	62,00	14,06		12,92	13,12	−0,20	176,9		2791,5		2649,0	107,6	2541,4
6. 9.	62,19	14.28		13,14	12,85	+0,29	178,7		2802,2		2659,5	105,4	2554,1
7. 9.	62,43	14,82		13,68	11,89	+1,79	177,3		2871,8		2729,3	97,5	2631,8
8. 9.	62,13	14,06		12,92	—	—	176,9		2791,5		2649,0	—	—
9. 9.	62,14	14,82		13,68	12,99	+0,69	177,3		2893,0		2750,5	106,5	2644,0
10. 9.	61,90	14,73		13,59	13,03	+0,56	173,4		2845,8		2703,3	106,9	2596,4
11. 9.	—	14,95		13,59	12,92	+0,67	175,2		2870,4		2732,4	105,9	2626,5
Berlin													
12. 9.	62,13	15,49	1,36	14,13	12,33	+1,80	173,8	3,1	2784,7	138,0	2646,7	102,3	2544,4
13. 9.	61,80	14,73		13,37	12,62	+0,75	173,4		2874,1		2736,1	104,7	2631,4
14. 9.	61,62	14,95		13,59	13,95	−0,36	175,2		2799,7		2661,7	118,5	2543,2
15. 9.	61,85	—		—	—	—	—		—		—	—	—

Tabelle IV. **Stoff- und Energiewechsel.** (Müller.)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
							Fett		Energie				
Ort und Datum	Körpergewicht kg	Stickstoff-einnahme g	Stickstoff im Koth p. Tag g	Stickstoff resorbirt g	Stickstoff im Harn g	Stickstoff-bilanz g	Einnahme g	im Koth p. Tag g	Einnahme W.-E.	im Koth p. Tag W.-E.	resorbirt W.-E.	im Harn W.-E.	verwerthete W.-E.
Berlin													
10. 8.	68,05	13,40		12,60	13,71	—1,11	175,6		—		—	—	—
11. 8.	67,20	15,66		14,86	13,24	+1,62	145,4		3030,1		2963,2	108,6	2854,6
12. 8.	67,22	14,55		13,75	14,18	—0,43	153,9		3086,2		3019,3	116,3	2903,0
13. 8.	67,23	14,96	0,80	14,16	14,22	—0,06	155,3	2,2	3096,0	66,9	3029,1	116,6	2912,5
14. 8.	67,47	15,49		14,69	13,89	+0,80	153,9		3095,9		3029,0	113,9	2915,1
15. 8.	67,67	14,73		13,93	14,41 (22 Std.)	—0,48	153,9		3100,4		3033,5	118,2	2915,3
16. 8.	—	14,95		14,15	14,22 (25½ Std.)	—0,07	155,3		3109,9		3043,0	116,6	2926,4
Nordseebad													
17. 8.	67,50	15,49		14,66	13,05	+1,61	155,9		3088,1		3013,6	107,0	2906,6
18. 8.	67,47	14,73		13,90	13,11	+0,79	153,9		3092,6		3018,1	107,5	2910,6
19. 8.	67,74	14,95		14,12	14,05	+0,07	155,3		3104,6		3030,1	114,9	2915,2
20. 8.	67,90	15,49		14,66	13,09	+1,57	153,9		3088,9		3014,4	107,3	2907,1
21. 8.	67,54	14,73		13,90	12,96	+0,94	153,9		3092,6		3018,1	106,3	2911,8
22. 8.	67,83	15,11		14,28	—	—	155,3		3124,6		3050,1	—	—
23. 8.	67,57	15,49		14,66	14,14	+0,52	153,9		3088,1		3013,6	115,9	2897,7
24. 8.	67,51	14,73	0,83	13,90	13,96	—0,06	153,9	2,5	3092,6	74,5	3018,1	114,5	2903,6
25. 8.	67,50	15,67		14,84	13,40	+1,44	153,9		3102,3		3027,8	109,9	2917,9
26. 8.	67,52	15,49		14,66	13,07	+1,59	153,9		3090,1		3015,6	107,2	2908,4
27. 8.	67,51	14,93		14,10	14,08	+0,02	155,0		3120,9		3046,4	143,9	2902,5
28. 8.	67,50	14,73		13,90	15,08	—1,18	153,9		3092,2		3017,7	154,1	2863,6
29. 8.	67,64	15,49		14,66	15,18	—0,52	153,8		3095,5		3021,0	155,1	2865,9
30. 8.	67,11	14,73		13,90	13,48	+0,42	153,9		3100,0		3025,5	137,8	2887,7
31. 8.	66,75	14,95		13,88	14,57	—0,69	155,0		3108,2		3021,2	148,9	2872,3
1. 9.	67,25	15,49		14,42	15,84	—1,42	153,8		3095,7		3008,7	161,9	2846,8
2. 9.	67,15	14,73		13,66	14,90	—1,24	153,4		3100,0		3013,0	152,3	2860,7
3. 9.	67,20	14,95		13,88	14,07	—0,19	155,0		3108,2		3021,2	143,8	2877,4
4. 9.	67,29	15,49		14,42	15,32	—0,90	153,8		3095,5		3008,5	156,6	2851,9
5. 9.	67,06	14,81		13,74	13,95	—0,21	154,5		3100,4		3013,4	142,6	2870,8
6. 9.	66,66	14,95	1,07	13,88	10,89	+2,99	155,5	2,7	3110,9	87,0	3023,9	111,3	2912,6
7. 9.	67,48	15,49		14,42	—	—	153,9		3095,9		3008,9	—	—
8. 9.	67,17	14,73		13,66	12,85	+0,81	153,5		3100,4		3013,4	131,3	2882,1
9. 9.	67,11	15,49		14,42	13,84	+0,58	153,9		3095,9		3008,9	141,4	2867,5
10. 9.	66,93	15,31		14,24	14,22	+0,02	150,9		3098,5		3011,5	145,3	2866,2
11. 9.	—	15,53		14,46	14,22	+0,24	152,8		3108,9		3021,9	145,3	2876,6
Berlin													
12. 9.	67,30	16,07		14,49	13,57	+0,92	151,4		3095,9		2967,5	113,9	2853,6
13. 9.	67,00	15,31	1,58	13,73	12,49	+1,24	150,9	4,7	3098,5	128,4	2970,1	104,9	2865,2
14. 9.	66,90	15,53		13,95	13,83	+0,12	152,8		3108,9		2980,5	116,2	2864,3
15. 9.	66,85	—		—	—	—	—		—		—	—	—

Tabelle V. **Stoff- und Energiewechsel.** (Cronheim.)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Ort und Datum	Körpergewicht	Stickstoff					Fett		Energie				
		Einnahme	im Koth p. Tag	resorbirt	im Harn	Bilanz	Einnahme	im Koth p. Tag	Einnahme	im Koth p. Tag	resorbirt	im Harn	verwerthete
	kg	g	g	g	g	g	g	g	W.-E.	W.-E.	W.-E.	W.-E.	W.-E.
Berlin													
10. 8.	69,10	12,72		11,37	11,70	—0,33	186,3		—		—	—	—
11. 8.	68,10	14,97		13,62	11,22	+2,40	151,7		2709,1		2578,3	88,6	2489,7
12. 8.	67,90	13,89		12,54	12,42	+0,12	160,3		2770,7		2639,9	98,1	2541,8
13. 8.	67,50	14,30	1,35	12,95	12,19	+0,76	161,6	6,6	2780,6	130,8	2649,8	96,3	2553,5
14. 8.	67,85	14,83		13,48	12,57	+0,91	160,2		2780,4		2649,6	99,3	2550,3
15. 8.	68,85	14,07		12,72	11,01	+1,71	160,2		2784,9		2654,1	87,0	2567,1
16. 8.	—	14,29		13,42	12,94	+0,48	161,7		2794,5		2706,3	102,3	2604,0
Nordseebad													
17. 8.	68,02	14,83		13,96	12,07	+1,89	160,2		2793,2		2705,0	93,6	2611,4
18. 8.	68,10	14,07		13,20	12,62	+0,58	160,3		2797,8		2709,6	97,9	2611,7
19. 8.	68,18	14,29		13,42	13,44	—0,02	161,6		2809,8		2721,6	104,3	2617,3
20. 8.	68,05	14,83		13,96	13,08	+0,88	160,2		2793,2		2705,0	101,4	2603,6
21. 8.	68,00	14,07	0,87	13,20	13,01	+0,19	160,3	4,5	2797,8	88,2	2709,6	100,9	2608,7
22. 8.	68,31	14,45		13,58	—	—	161,7		2829,9		2741,7	—	—
23. 8.	68,10	14,83		13,96	13,96	± 0	160,2		2793,2		2705,0	108,3	2596,7
24. 8.	67,75	14,07		13,20	—	—	160.2		2797,8		2709,6	—	—
25. 8.	67,72	15,01		14,14	12,86	+1,28	160,2		2807,3		2719,1	99,7	2619,4
26. 8.	67,90	14,83		13,96	12,97	+0,99	160,2		2793,2		2705,0	100,6	2604,4
27. 8.	67,97	14,29		13,42	13,06	+0,36	162,3		2818,1		2729,9	101,3	2628,6
28. 8.	68,07	14,07		13,09	13,47	—0,38	160,2		2797,6		2686.7	115,8	2570,9
29. 8.	68,01	14,83		13,85	13,95	—0.10	160.2		2801,0		2690,1	120,0	2570,1
30. 8.	67,65	14,07		13,09	12,04	+1,05	160,2		2805.5		2694.6	103,4	2591,2
31. 8.	67,50	14,29		13,31	13,55	—0,24	161,4		2813,8		2702,9	116,5	2586,4
1. 9.	67,54	14,83		13,85	13,36	+0,49	160,2		2801,0		2690,1	114,9	2575,2
2. 9.	67,50	14,07		13,09	13,25	—0,16	160,2		2805,5		2694,6	113,9	2580,7
3. 9.	67,56	14,29		13,31	12,37	+0,94	161.4		2813,8		2702,9	106,4	2596,5
4. 9.	67,93	14,83	0,98	13,85	13,81	+0,04	160,2	4,7	2801,0	110,9	2690,1	117,8	2572,3
5. 9.	67,75	14,07		13,09	11,32	+1,77	160,2		2805,5		2694,6	97,4	2597,2
6. 9.	67,57	14,29		13,31	12,05	+1,26	161,7		2816,0		2705,1	103,6	2601,5
7. 9.	67,55	14,83		13,85	—	—	160,2		2801,0		2690,1	—	—
8. 9.	67,45	14,07		13,09	12,18	+0,91	160,2		2805,5		2694,6	104,8	2589,8
9. 9.	67,05	14,87		13,89	12,41	+1,48	149,7		2658,3		2547,4	106,7	2540,7
10. 9.	66,83	14,89		13,91	11,57	+2,34	156,9		2804,4		2693,1	99,5	2693,6
11. 9.	—	14,96		13,98	14,39	— 0,41	158,8		2813,8		2702,9	123,7	2579,2
Berlin													
12. 9.	67,27	15,50		14,57	13,44	+1,13	157,3		2798,8		2720,6	100,8	2619,8
13. 9.	67,15	14,74	0,93	13,81	13,61	+0.20	156,9	2,8	2804,0	78,2	2725,8	102,1	2623,7
14. 9.	67,46	14,96		14,03	14,42	—0,39	158,8		2813,8		2735,6	108,1	2627,5
15. 9.	67,71	—		—	—	—	—		—		—	—	—

Tabelle VI. **Stoff- und Energiewechsel.** (Bornstein.)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Ort und Datum	Körpergewicht	Stickstoff					Fett		Energie				
		Einnahme	im Koth p. Tag	resorbirt	im Harn	Bilanz	Einnahme	im Koth p. Tag	Einnahme	im Koth p. Tag	resorbirt	im Harn	verwerthet
	kg	g	g	g	g	g	g	g	W.-E.	W.-E.	W.-E.	W.-E.	W.-E.
Göttingen													
10. 8.	84,74	15,45		13,31	13,78	−0,47	239,1		—		—	—	—
11. 8.	84,37	15,54		13,40	14,08	−0,68	225,5		—		—	119,7	—
12. 8.	84,04	18,47		16,33	14,89	+1,44	209,4		3731,5		3508.8	123,7	3385.1
13. 8.	84,31	16,84	2,14	14,70	13,67	+1,03	210,4	13,9	3717,6	222,7	3494,9	116,2	3378.7
14. 8.	84,09	16,46		14,22	14,63	−0,41	209,7		3700,7		3478,0	124.4	3353.6
15. 8.	84,11	16,84		14,70	14,86	−0,16	211,2		3711,7		3489,0	126,3	3362.7
16. 8.	—	16,01		13,45	13,44	+0,01	220,4		3706,6		3473,6	114,3	3359.3
Nordseebad													
17. 8.	84,40	17,12		14,56	—	—	209.5		3702,7		3469,7	—	—
18. 8.	84,49	16,36		13,80	13,53	+0,27	209,5		3707,2		3474,2	108,2	3366.0
19. 8.	84,02	16,58		14,02	14,16	−0,14	210.8		3719,3		3486,3	113,3	3373.0
20. 8.	84,19	17,12		14,56	12,77	+1,79	209,5		3702,7		3469,7	102,1	3367.6
21. 8.	84,04	16,36		13,80	14,24	−0,44	209,5		3707,2		3474,2	113,9	3360.3
22. 8.	84,39	16,74		14,18	13,32	+0,86	210,9		3739,4		3506,4	106,5	3399.9
23. 8.	84,17	17,12		14,56	14,28	+0,28	209,5		3702,7		3469.7	114,2	3355.5
24. 8.	83,81	16.36		13,80	13,80	±0	209,5		3707,2		3474,2	110,4	3363.8
25. 8.	84,05	17,30		14,74	14,71	+0,03	209,5		3716.9		3483.9	117,7	3366.2
26. 8.	84,12	17,12		14,56	13,73	+0,83	209,5		3704,7		3471,7	107,3	3364.4
27. 8.	84,35	16,56		14,00	13,30	+0,70	211,4		3729,4		3496,4	106,4	3390.0
28. 8.	84,32	16,36		13,80	14,18	−0,38	209,6		3707,2		3474,2	136,1	3338.1
29. 8.	84,32	17,12		14,56	11,95	+2,67	209,5		3710,5		3477,5	114.7	3362.8
30. 8.	84,35	16,36		13,80	11,82	+1,98	209,5		3715,0		3482.0	113,5	3368.5
31. 8.	83,74	16,58	2,56	14,02	11,69	+2,33	210,7	9,6	3723,2	233,0	3490,2	112,2	3378.0
1. 9.	84,20	17,12		14,56	13,14	+1,42	209,5		3710,7		3477,7	126,1	3351.6
2. 9.	83,95	16,36		13,80	12,88	+0,92	209,1		3729,1		3496,1	123.6	3372.5
3. 9.	83,96	16,58		14,02	12,39	+1,63	210,7		3723,2		3490,2	118.9	3371.3
4. 9.	84,01	17,12		14,56	12,67	+1,89	209,5		3710,5		3477,5	121,6	3355.9
5. 9.	83,62	16,36		13,80	13,34	+0,46	201,6		3677,8		3444,8	128,1	3316.7
6. 9.	83,61	16,58		14,02	12,54	+1,48	203,5		3681,3		3448.3	120.4	3327.9
7. 9.	83,90	17,12		14,56	11,43	+3,13	202,1		3676,0		3443,0	109.7	3333.3
8. 9.	83,70	16,36		13,80	12,25	+1,52	201,6		3709,5		3476,5	117,6	3358.9
9. 9.	84,00	17,12		14,56	12,47	+2,09	202,1		3673,3		3440,3	119,7	3320.6
10. 9.	84,02	17,21		14,65	13,32	+1,33	205,4		3712,2		3479,2	127,9	3351.3
11. 9.	—	16,43		13,87	12,77	+1,10	207,3		3758,0		3525,0	122,7	3402.3
Berlin													
12. 9.	84,19	17,97		15,41	10,97	+4,44	205,8		3707,7		3474,7	—	—
13. 9.	84,29	17,21		14,65	11,95	+2,70	205,4		3712,2		3479,2	—	—
14. 9.	84,27	17,43		14,87	13,75	+1,12	207.3		3722,7		3489,7	—	—
15. 9.	84,21	—		—	—	—	—		—		—	—	—



Tabelle IX. **Gaswechsel.** (Loewy.)

Datum	Ventilation	In der Exspirationsluft		Pro Minute		Pro Minute u. kg Körpergewicht O_2	Respiratorischer Quotient	Bemerkungen
		CO_2	O_2-Deficit	gebildete CO_2	verbrauchter O_2			
	ccm	pCt.	pCt.	ccm	ccm	ccm		
Berlin								
11. 8.	4618	3,86	4,59	158,3	190,7	3,011	0,830	—
14. 8.	4332	3,74	4,74	145,8	187,3	—	0,779	—
Nordseebad								
17. 8.	3798	3,72	5,02	128,8	176,2	—	0,731	—
17. 8.	4111	3,83	5,00	143,3	189,6	—	0,756	—
19. 8.	4241	3,38	4,30	131,4	169,7	—	0,774	—
19. 8.	4365	3,66	4,57	146,6	185,6	—	0,790	—
24. 8.	4411	3,36	4,28	146,0	188,8	—	0,773	—
25. 8.[1])	4674	3,56	4,77	147,0	199,8	—	*0,736*	—
26. 8.[2])	4383	3,34	4,57	130,8	181,1	—	*0,722*	—
28. 8.[3])	5298	3,08	4,53	142,6	213,1	—	*0,669*	—
2. 9.[4])	4326	3,23	4,56	123,5	177,1	—	*0,697*	—
6. 9.	4246	3,49	4,78	135,3	188,1	—	0,720	—
Berlin								
13. 9.	4540	3,83	4,40	158,0	183,9	—	0,859	—
14. 9.	4465	3,52	4,39	144,5	182,8	—	0,790	—

1) 1 Std. nach Luftbad; nach knappem ersten Frühstück. — 2) 1½ Std. nach Luftbad; nüchtern. — 3) 1½ Std. nach Seebad; 4 Std. nach Frühstück ohne Käse. — 4) 1¼ Std. nach Seebad.

Tabelle X. **Gaswechsel.** (Müller.)

Datum	Ventilation	In der Exspirationsluft		Pro Minute		Pro Minute u. kg Körpergewicht O_2	Respiratorischer Quotient	Bemerkungen
		CO_2	O_2-Deficit	gebildete CO_2	verbrauchter O_2			
	ccm	pCt.	pCt.	ccm	ccm	ccm		
Berlin								
12. 8.	4529	3,63	5,37	—	219,5	3,258	—	—
13. 8.	4762	4,53	5,09	194,6	221,1	3,288	0,880	—
Nordseebad								
18. 8.	4206	4,10	5,78	158,0	225,5	—	0,701	—
18. 8.	4446	3,96	5,06	161,1	208,4	—	0,773	—
20. 8.	4537	4,11	4,62	170,7	194,2	—	0,879	—
24. 8.	4040	4,34	5,53	159,1	205,2	—	*0,776*	—
27. 8.[1])	6253	3,68	4,15	203,1	232,2	—	0.875	—
28. 8.	4322	4,06	5,40	157,1	211,6	—	*0,743*	—
29. 8.[2])	4594	3,61	4,86	146,9	200,6	—	*0,732*	—
1. 9.[3])	4345	3,70	5,34	146,4	214,1	—	*0,683*	—
1. 9.[3])	4147	3,82	5,52	144,0	210,5	—	*0,684*	—
7. 9.	4659	3,88	5,03	164,9	216.6	—	0,762	Schnupfen, Temp. 36,8°
Berlin								
13. 9.	4258	4,43	5,13	171,6	201,0	—	0.854	—
14. 9.	4367	4,34	5,11	174,6	207,9	—	0,840	—

1) 1½ Std. nach erstem Seebad, bei hoher starker Flut und Wind. — 2) 1¼ Std. nach Bad. — 3) 1½ Std. nach Bad von 10 Min.

Tabelle XI. **Gaswechsel.** (Cronheim.)

Datum	Ventilation	In der Exspirationsluft		Pro Minute		Pro Minute u. kg Körpergewicht O_2	Respiratorischer Quotient	Bemerkungen
		CO_2	O_2-Deficit	producirte CO_2	verbrauchter O_2			
	ccm	pCt.	pCt.	ccm	ccm	ccm		
Berlin								
13. 8.	5004	3,57	4,15	160,6	188,9	} 2,81	0,878	—
13. 8.	5190	3,23	4.07	150,3	192,3		0,820	—
Nordseebad								
18. 8.	5342	3,16	3,98	153,5	192,0	—	0,799	—
18. 8.	4908	3,35	4,29	149,5	194,5	—	0,769	—
21. 8.	4357	3,32	4,46	131,3	179,0	—	0,733	—
21. 8.	4786	3,23	4,23	140,1	186,3	—	0,752	—
26. 8.[1])	4363	3,08	4,34	120,6	171,6	—	*0,703*	—
28. 8.[2])	4647	3,11	4,27	128,9	179,8	—	0,717	—
29. 8.[3])	4656	3,01	4,32	126,3	181,3	—	*0,697*	—
7. 9.	3606	3,11	4,44	102,1	(148,2)	—	*0,689*	—
8. 9.	5514	3,09	4,35	153,1	(219,0)	—	*0,699*	—
Berlin								
14. 9.	4923	3,27	4,05	148,0	186,1	—	0,795	—
15. 9.	4707	3,37	4,52	143,3	195,0	—	0,735	—

1) 1 Std. nach Luftbad, nüchtern. — 2) 1 Std. nach Seebad, fast nüchtern. — 3) 1½ Std. nach Bad.

Tabelle XII. **Gaswechsel.** (Frau Cronheim.)

Datum	Ventilation	In der Exspirationsluft		Pro Minute		Pro Minute u. kg Körpergewicht O_2	Respiratorischer Quotient	Bemerkungen
		CO_2	O_2-Deficit	producirte CO_2	verbrauchter O_2			
	ccm	pCt.	pCt.	ccm	ccm	ccm		
Berlin								
14. 8.	4533	4,00	4,68	162,8	192,9	—	0,844	—
14. 8.	4467	3,83	4,64	156,5	192,1	—	0,815	—
Nordseebad								
17. 8.	4600	3,39	4,30	141,6	182,3	—	0,777	—
17. 8.	4850	3,28	4,19	144,1	187,0	—	0,770	—
20. 8.[1])	4884	3,30	4,12	148,1	187,8	—	*0,789*	—
20. 8.	5015	3,29	4,07	151,4	190,2	—	0,796	—
25. 8.[2])	4823	3,19	4,04	138,6	178,1	—	*0,777*	—
4. 9.[3])	4564	3,10	4,06	127,0	169,0	—	*0,751*	—
6. 9.	4483	3,49	4,41	142,3	182,3	—	0,781	—
Berlin								
14. 9.	4613	3,63	4,30	154,4	185,5	—	0,833	—
15. 9.	4886	3,59	4,21	158,7	188,8	—	0,841	—

1) Badet vom 19. 8. an täglich. — 2) 1¼ Std. nach Luftbad, nüchtern. — 3) 6 Tage Bäder ausgesetzt, heute Bad von ¼ Std. Dauer, ca. 1½ Std. später Respirationsversuch.



Tabelle XIII. **Gaswechsel.** (Bornstein.)

Datum	Ventilation	In der Exspirationsluft		Pro Minute		Pro Minute u. kg Körpergewicht O_2	Respiratorischer Quotient	Bemerkungen
		CO_2	O_2-Deficit	producirte CO_2	verbrauchter O_2			
	ccm	pCt.	pCt.	ccm	ccm	ccm		
Göttingen								
7. 8.	4931	4,54	5,26	223,9	259,3	—	0,863	—
7. 8.	4993	4,49	5,05	222,7	252,0	—	0,884	—
13. 8.	4811	4,67	5,78	193,9	241,5	2,9	0,803	—
14. 8.	4329	4,62	5,80	198,7	250,9	3,0	0,792	—
Nordsee								
17. 8.	5070	3,74	5,40	169,3	253,5	—	0,683	—
17. 8.	5136	3,73	5,20	174,6	246,7	—	0,711	—
19. 8.	4459	3,93	5,19	162,1	214,1	—	0,757	—
19. 8.	4231	3,91	5,22	153,0	204,3	—	0,749	—
20. 8.	5033	3,99	5,24	184,3	245,1	—	0,752	—
23. 8.	4837	4,41	5,60	190,0	244,0	—	0,779	—
25. 8.[1]	5500	4,15	5,38	202,6	265,8	—	*0,762*	—
26. 8.[2]	5198	3,91	5,28	181,6	248,4	—	*0,731*	—
28. 8.[3]	5238	3,69	5,22	169,9	243,7	—	*0,697*	—
30. 8.[4]	5046	3,82	5,01	172,1	228,7	—	*0,753*	—
1. 9.[5]	5042	4,00	5,39	181,4*	247,5*	—	*0,733*	* Bar. geschätzt.
7. 9.	5008	4,04	5,19	183,9	239,2	—	0,769	—
7. 9.[6]	5175	3,80	5,36	177,8	254,2	—	*0,699*	—
Berlin								
13. 9.	5003	4,94	5,85	225,0	269,1	—	0,836	—
15. 9.	5911	4,07	4,73	218,4	256,9	—	0,850	—

1) $1^1/_2$ Std. nach Luftbad; nach erstem Frühstück. — 2) 1 Std. nach Luftbad; nüchtern. — 3) $1^3/_4$ Std. nach Seebad; fast nüchtern. — 4) 1 Std. nach Seebad von 20 Min. Dauer, völlig nüchtern. — 5) $1^3/_4$ Std nach Bad. — 6) 1 Std. nach Bad von 25 Min. Dauer.

Tabelle XIV. **Gaswechsel.** (Helwig.)

Datum	Ventilation	In der Exspirationsluft		Pro Minute		Pro Minute u. kg Körpergewicht O_2	Respiratorischer Quotient	Bemerkungen
		CO_2	O_2-Deficit	producirte CO_2	verbrauchter O_2			
	ccm	pCt.	pCt.	ccm	ccm	ccm		
Nordsee 21. 8.	5519	3,75	5,08	188,0	258,2	—	0,728	—
21. 8.	5764	3,63	4,75	189,4	251,3	—	0,754	—
27. 8.	5114	3,84	4,80	174,1	220,5	—	0,790	—
27. 8.	5116	3,80	4,91	172,3	225,6	—	0,764	—
27. 8.[1]	6664	3,25	4,13	193,7	246,5	—	*0,786*	—
28. 8.	5515	3,61	4,67	177,8	233,4	—	0,762	—
29. 8.	5438	3,83	5,07	185,5	248,8	—	0,745	—
29. 8.	5925	—	—	—	—	—	—	—
29. 8.[2]	5807	3,94	5,22	202,6	271,8	—	*0,745*	—
31. 8.	5126	3,61	4,57	167,3	214,8	—	0,779	—
31. 8.	5080	3,59	4,51	164,5	209,7	—	0,784	—
31. 8.[3]	5431	3,78	5,15	185,6	256,1	—	*0,725*	—
4. 9.[3]	5891	3,75	4,94	200,2	267,3	—	*0,749*	—
5. 9.	5413	3,89	4,83	—	—	—	—	—

1) $1^1/_2$ Std. nach starkem Seebad. — 2) $1^1/_2$ Std. nach Seebad. — 3) 1 Std. nach Seebad.

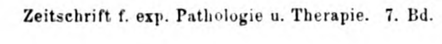




Tabelle XVII.

Luftbad.

Datum	Methode	Blutdruck systol.	Blutdruck diastol.	Blutdruck Amplitude	Pulsfrequenz	Amplitude-Frequenz	Bemerkungen
				Loewy.			
23./27.8.	A S [1])	113	80	33	80	2640	Mittel aus zwei Ruhewerthen zu Hause.
25. 8.	A S	115	88	27	—	—	vor Luftbad, entkleidet, schöner Tag, wenig Wind.
25. 8.	A S	97	80	17	—	—	nach 1/2 Std. Luftbad; Haut kühl, blass, kein Wärmegefühl.
25. 8.	A S	98	78	20	—	—	1/2 Std. später zu Hause.
25. 8.	A S	111	97	14	—	—	2 Std. nach Luftbad.
26. 8.	A S	109	73	36	—	—	8 h a. m. kühler Wind, noch bekleidet in der Zelle.
26. 8.	A S	108	74	34	—	—	5 Min. Luftbad.
26. 8.	A S	110	77	33	—	—	20 Min. Luftbad.
26. 8.	A S	98	84	14	—	—	45 Min. Luftbad, Pulsationen schwer zu hören, subjectiv nicht wahrnehmbar.
26. 8.	A S	112	74	38	—	—	4 Stunden später im Bett.
27. 8.	A S	117	79	38	80	3040	10 h a. m. nach Frühstück.
27. 8.	A S	109	89	20	84 irregul.	1680	11 1/2 h nach dem Wege zum Bad.
27. 8.	P	120	—	—	—	—	nach Luftbad von 5 Min. Dauer, nicht auscultirbar
27. 8.	S P	110	98	12	—	—	1 Min. später.
28. 8.	S A	122	79	43	—	—	bekleidet nach Ankunft im Herrenbade.
28. 8.	S	115	68	47	106	4982	7 Min. am Strande, Hitzegefühl.
28. 8.	A	120	56	64	106	6784	
28. 8.	S	120	70	50	—	—	nach weiteren 5 Min. am Strande.
28. 8.	A	123	60	63	—	—	
1. 9.	A S	108	77	31	—	—	nach Auskleiden im Herrenbad.
1. 9.	A S	118	65	53	132	6996	nach Luftbad von 6 Min. Dauer.
1. 9.	A S	118	74	44	—	—	1 Min. später.
3. 9.	A	113	87	26		1924	im Sonnenbad, nach 20 Min. Sonnenbad.
3. 9.	S	110	?		74	—	
3. 9.	P	120	—			—	
3. 9.	A S	101	74	27	80	2160	5 Min. später, Wärmegefühl.
7. 9.	A S	112	73	29	84	2436	12 1/4 h Mittags, SW-Wind, Sonne. Seit 5 Min. nackt am Herrenstrand.
				Cronheim.			
26. 8.	A S	115	70	45	—	—	noch bekleidet am Strand, stürmischer SW.
26. 8.	A S	105	68	37	—	—	10 Min. im Luftbad.
26. 8.	A S	111	65	46	—	—	30 Min. im Luftbad.
27. 8.	A S	100	69	31	60	1860	10 h a. m. nach Frühstück.
27. 8.	A S	108	78	30	60	1800	nach dem Wege zum Bade, nicht warm.
27. 8.	A S	95	75	20	—	—	noch nicht ausgezogen, Haut kalt.
27. 8.	A S	99	65	34	—	—	10 Min. im Luftbad, beginnt zu frösteln.
				Müller.			
27. 8.	A S	126	67	59	70	4130	9 h a. m. nach Frühstück.
27. 8.	A S	110	70	40	76	3040	nach dem Wege zum Bade, leichter Schweiss.
27. 8.	A S	118	70	48	—	—	ausgezogen, warm.
27. 8.	A S	112	65	47	—	—	nach 5 Min. Luftbad, angenehm kühl.
29. 8.	A S	122	72	50	—	—	3 Min. nach Ankunft im Herrenbade, leichter Schweiss, Wärmegefühl.
29. 8.	A S	112	73	39	—	—	nach 5 Min. Luftbad, Haut kühl.
1. 9.	A S	111	68	43	—	—	früh nüchtern.
1. 9.	A S	112	70	42	120	5040	nach Luftbad von 6 Min. Dauer, warm, Haut roth (in der Seebadeanstalt).
1. 9.	—	—	—	—	80/64	—	sofort darauf.
2. 9.	A	127	71	56	102	5712	nach Luftbad von 10 Min. Dauer mit gymnastischen Uebungen, Haut kühl, schwach geröthet, sehr feucht.

1) A = auscultatorisch, S = sensorisch, P = palpatorisch bestimmt. Die Druckwerte bedeuten mm Quecksilber.



Datum	Methode	Blutdruck systol.	Blutdruck diastol.	Blutdruck Amplitude	Pulsfrequenz	Amplitude-Frequenz	Bemerkungen
				Müller (Forts.).			
2. 9.	A S	109	63	46	92	4232	5 Min. später, Haut stärker geröthet, Schweiss.
3. 9.	A S	94	79	15	64	960	nach Sonnenbad von 15 Min. (in der Luftbadeanstalt).
3. 9.	A S	108	85	23	88	2024	nach Gymnastik („Halb-Müller").
8. 9.	A S	128	85	43	68	2924	entkleidet im Herrenbad untere Cabine.
8. 9.	A S	121	84	37	—	—	nach 15 Min. Sonnenbad.
8. 9.	A S	129	76	53	—	—	nach 30 Min. Sonnenbad.
				Bornstein.			
25. 8.	A S	120	79	41	—	—	entkleidet in der Zelle.
25. 8.	A S	105	75	30	—	—	nach 30 Min. Luftbad.
25. 8.	A S	115	78	37	—	—	1 Std. später zu Hause.
25. 8.	A S	117	68	49	—	—	2 Std. später.
26. 8.	A S	110	82	28	—	—	noch bekleidet.
26. 8.	A S	113	73	40	—	—	5 Min. Luftbad.
26. 8.	A S	104	72	32	—	—	20 Min. Luftbad.
26. 8.	A S	98	70	28	—	—	45 Min. Luftbad.
26. 8.	A S	108	78	30	—	—	4 Std. später im Bett.
29. 8.	A S	122	78	44	—	—	Morgens vor Frühstück.
29. 8.	A S	116	67	49	—	—	4 Min. nach Ankunft im Seebad, warm geworden.
29. 8.	A S	137	73	64	—	—	nach 7 Min. Luftbad im Schatten, starkes Kältegefühl.
3. 9.	A P S	102	74	28	60	1680	nach 25 Min. Sonnenbad.
7. 9.	A S	112	73	39	72	2808	nach 5 Min, Luftbad und Aufenthalt in der (unteren!) Cabine.
				Helwig.			
28. 8.	A S	115	65	50	102	5100	nach 15 Min. Luftbad mit Bewegung.
29. 8.	A S	103	67	36	—	—	vor Frühstück.
29. 8.	A S	120	68	52	—	—	15 Min. nach Ankunft im Luftbad.
29. 8.	A S	120	63	57	—	—	nach Luftbad von 7 Min. Dauer, Haut geröthet.
1. 9.	A S	113	62	51	—	—	früh nüchtern, fühlt sich warm.
1. 9.	A S	103	55	48	78	3744	nach Luftbad von 10 Min. (im Herrenbad), Wärmegefühl wie gewöhnlich.
1. 9.	A S	105	62	43	96	4128	nach weiteren 20 Min. Luftbad.
2. 9.	A	131	48	83	72	5976	nach Luftbad von 10 Min. Dauer mit gymnast. Uebungen („Müllern"), Haut zunächst stark geröthet, dann starker Schweissausbruch am Kopf.
2. 9.	S	125	48	77	72	5544	(wie oben)
2. 9.	A	111	51	60	—	[4320]	gleich nach voriger Bestimmung, während des Schweisausbruches.
2. 9.	S	106	53	53	—	[3816]	(wie oben)
3. 9.	A S	97	69	28	72	2016	im Sonnenbad; nach Aufenthalt von 15 Min. Dauer.
3. 9.	A S	98	67	31	84	2602	desgleichen nach gymnastischen Uebungen („Halbmüller").
				Frau Neug., 28 J.			
1. 9.	A	104	81	23	—	—	12—1 h Mittags im Zimmer.
3. 9.	A	120	70	50	—	—	nach 6 Min. Luftbad (im Damenbad).
				Frau O., 70 J.			
1. 9.	A	132	76	56	—	—	zwischen 12—1 h Mittags im Zimmer.
3. 9.	A	125	78	47	—	—	nach Auskleiden im Damenbad.
3. 9.	A	130	80	50	—	—	nach Luftbad von 25 Min. Dauer.

Tabelle XVIII.

Seebad.

Datum	Methode	Blutdruck systol.	Blutdruck diastol.	Blutdruck Amplitude	Pulsfrequenz	Amplitude-Frequenz	Bemerkungen
				Loewy.			
27. 8.	A S	117	79	38	80	3040	10 h nach dem Frühstück im Zimmer.
28. 8.	A	153	63	90	108	9720	nach Seebad von 5 Min. Dauer, schönes Wetter, SW.
28. 8.	S	133	63	70	108	7560	
29. 8.	A S	115	67	48	—	—	nach Ankunft im Herrenbad, angezogen.
29. 8.	A S	152	86	66	108	7128	nach Seebad von 6—7 Min. Dauer, kein Kältegefühl.
1. 9.	A S	108	77	31	—	—	im Herrenbad, nach Auskleiden.
1. 9.	A	148	60	88	132	11616	nach Bad von 8 Min. Dauer.
1. 9.	S	148	72	76	132	10032	
1. 9.	A S	132	72	60	92	5520	sofort darauf.
1. 9.	A S	132	79	53	—	—	1/2 Min. später.
1. 9.	A S	108	87	21	—	—	10 Min. nach Bad, Wärmegefühl.
2. 9.	A	128	71	56	96	5376	nach Seebad von 6 Min. Dauer, Körper ziemlich warm, Kopf kühl, kein Frösteln, sensorisch nicht wahrnehmbar.
2. 9.	P	130	—	—	—	—	
2. 9.		weder A noch S feststellbar.					10 Min. später, nach Abtrocknen.
2. 9.	S	112	97	15	—	—	1 Min. später, auscultatorisch zweifelhaft.
2. 9.	A S	112	90	22	88	1936	
7. 9.	A	163	63	100	144	14400	nach Seebad von 7 Min. Dauer, SW-Wind, Sonne.
7. 9.	S	163	83	80	144	11520	
7. 9.	A	163	77	86	90	7740	gleich darauf.
7. 9.	A	110	72	38	—	—	12 Min. nach Bad bekleidet, kein ausgesprochenes Wärmegefühl, S nicht feststellbar.
9. 9.	A	102	76	26	102	2652	nach Seebad von 8 Min. Dauer, Rücken passiv abgerieben, höchstens 2 Min. nach Bad untere Cabine.
9. 9.	P	108	—	—	—	—	
				Cronheim.			
28. 8.	A S	111	73	78	—	—	vor Auskleiden im Herrenbad.
28. 8.	A S	145	63	82	106	8692	nach Seebad von 5 Min. Dauer.
29. 8.	A S	112	71	41	—	—	vor Auskleiden im Herrenbad.
29. 8.	A S	115	70	45	—	—	nach Seebad von 5 Min. Dauer, Wärmegefühl, während der Messung Frösteln beginnend.
2. 9.	A	143	58	85	120	10200	nach Seebad von 3 Min. Dauer, Wärmegefühl, kühle Haut.
2. 9.	S	145	65	80	120	9600	
2. 9.	A S	109	61	48	92	4416	10 Min. später, nach passivem Abtrocknen kühle Haut.
2. 9.	A S	110	70	40	—	—	bekleidet, 38 Min. nach Bad.
6. 9.	A S	98	56	42	66	2772	seit längerer Zeit im Herrenbad, bekleidet.
6. 9.	A S	119	40	79	78	6162	nach gewöhnlichem Herauflaufen vom Strand zur oberen Cabine.
6. 9.	A	112	47	65	90	5850	nach Seebad von 5 Min., 2 Min. nach Herauflaufen zur oberen Cabine.
6. 9.	S	112	55	57	90	5130	
6. 9.	A S	98	60	38	72	2736	nach Ankleiden.
7. 9.	A	142	50	92	76	6992	nach Seebad von 4 Min. Dauer, untere Cabine.
7. 9.	A S	98	71	27	—	—	12 Min. nach Bad, bekleidet.
				Müller.			
27. 8.	A S	126	67	59	70	4130	9 h a. m. nach dem Frühstück.
27. 8.	A S	110	70	40	76	3040	nach dem Wege zum Bade, leichter Schweiss.
27. 8.	A	158	70	88	84	7392	nach Seebad von 5 Min. Dauer, Sturmflut, keuchende Athmung, kein Kältegefühl.
27. 8.	A S	108	72	36	—	—	nach Ankleiden, warm.
27. 8.	A S	92	56	36	56	2016	1 Std. 20 Min. nach Bad, hyperämische Haut.
29. 8.	A S	122	72	50	—	—	3 Min. nach Ankunft im Herrenbad, leichter Schweiss, Wärmegefühl.



Datum	Methode	Blutdruck			Pulsfrequenz	Amplitude-Frequenz	Bemerkungen
		systol.	diastol.	Amplitude			
Müller (Forts.).							
29. 8.	A	155	80	75	—	—	nach 7 Min. Seebad.
1. 9.	A	148	62	86	124	10664	nach Seebad von 10 Min. Dauer, sensorisch nicht messbar.
1. 9.	P	[142]	—	—	—	—	2 Std. nach Bad.
2. 9.	A	152	50	102	106	10812	nach Seebad von 8 Min. Dauer, sensorisch nicht messbar.
2. 9.	A S	112	70	42	76	3192	10 Min. nach Bad, angekleidet.
3. 9.	A	143	62	81	96	7776	nach Seebad von 6 Min. Dauer.
3. 9.	A S	100	78	22	56	1232	22 Min. nach Bad, angekleidet.
8. 9.	A	157	85	72	84	6048	nach 7 Min. Seebad, mässige Wellen.
9. 9.	A S	135	74	61	74	4501	nach 5 Min. Seebad.
9. 9.	A S	117	78	39	72	2808	10 Min. später.
Bornstein.							
29. 8.	A S	116	67	49	—	—	4 Min. nach Ankunft im Herrenbad, vor der Messung schon warm geworden.
29. 8.	A S	131	92	39	106	4134	12 Min. im Bad, Wärmegefühl.
1. 9.	A S	107	74	33	82	2706	im Herrenbad nach Auskleiden.
1. 9.	A S	157	57	100	120	12000	nach Bad von 5 Min. Dauer.
1. 9.	A	147	60	87	—	—	innerhalb 3 Min. bestimmt sinkt der systol. Druck von 157 auf 122 mm.
1. 9.	A	133	—	—	—	—	
1. 9.	A	122	—	—	—	—	
1. 9.	A S	115	71	44	88	3872	10 Min. später.
1. 9.	A S	110	88	22	—	—	3/4 Std. nach Bad.
2. 9.	A S	150	70	80	120	9600	nach Seebad von 6 Min. Dauer.
2. 9.	S	110	90	20	—	—	10 Min. später, noch unbekleidet, auscultativ unsicher.
2. 9.	P	110	—	—	—	—	
3. 9.	A S	120	63	57	102	5814	nach Seebad von 5 Min. Dauer.
3. 9.	A S	114	68	46	—	—	sofort darauf.
3. 9.	A S	108	69	39	—	—	15 Min. später, bekleidet.
7. 9.	A	131	88	43	120	5160	nach Seebad von 25 Min. Dauer, nicht so roth wie sonst, angenehm kühles Gefühl, kein Frieren.
7. 9.	A S	114	70	44	—	—	8 Min. später, beginnt sich warm zu fühlen.
Helwig.							
27. 8.	A S	108	66	42	69	2898	im Herrenbad, angekleidet.
27. 8.	A S	93	65	28	—	—	ausgekleidet vor dem Bad, kühle Haut.
27. 8.	A S	111	78	33	76	2508	nach starkem Seebad, Haut roth, kein Kältegefühl.
27. 8.	A S	120	72	48	—	—	nach Ankleiden, leichtes Frösteln.
29. 8.	A S	103	67	36	—	—	vor dem Frühstück, sitzend.
29. 8.	A S	120	68	52	—	—	15 Min. nach Ankunft im Herrenbad.
29. 8.	A	120	76	44	—	—	nach Seebad von 10 Min. Dauer, starke Hautröthe, Wärmegefühl.
29. 9.	P	117	—	—	—	—	
1. 9.	A S	113	62	51	—	—	früh nüchtern, fühlt sich warm.
1. 9.	A S	115	70	45	96	4320	nach Bad von 13 Min. Dauer.
2. 9.	A S	144	61	83	80	6640	nach Bad von 11 Min. Dauer, Puls unregelmässig, vorher Luftbad mit gymnastischen Uebungen.
2. 9.	A S	108	78	30	76	2280	8 Min. später.
3. 9.	A S	119	62	57	60	3420	nach Seebad von 12 Min. Dauer, starke Hautröthung, Wärmegefühl.
3. 9.	A S	107	63	44	70	3080	nach Ankleiden.
Baurath A., 62 J.							
8. 9.	A S	134	65	69	65	4485	vor Frühstück Morgens.
6. 9.	A S	132	60	72	68	4896	im Herrenbad, nach Ankunft.
6. 9.	P	128	—	—	—	—	
6. 9.	A	140	70	70	100	7000	nach Bad von 2 Min. (untere Cabine).
6. 9.	A S	114	68	46	72	3312	nach Ankleiden.

Datum	Methode	Blutdruck systol.	Blutdruck diastol.	Blutdruck Amplitude	Frequenz	Amplitude-Frequenz	Bemerkungen
Dr. P. F.							
5. 9.	A S	123	80	43	68	2924	Morgens nach Frühstück.
8. 9.	A S	131	89	42	78	3276	10 Min. nach Seebad.
9. 9.	A S	120	83	37	82	3034	} im Herrenbad entkleidet.
9. 9.	P	113	—	—	—	—	} im Herrenbad entkleidet.
9. 9.	A S	148	83	65	84	5480	nach Bad von 10 Min. Dauer (untere Cabine). Haut roth, subjectiv warm, keuchende Athmung.
C. O. (stark accentuirter 2. Pulmonalton, leichte Mitralinsufficienz).							
5. 9.	A S	111	61	50	84	3400	nach Frühstück.
5. 9.	A S	110	65	45	84	3780	im Bade angekommen.
5. 9.	A S	118	70	48	102	4896	8 Min. nach Seebad.
Frau Dr. H. R., 30 J.							
5. 9.	A	119	82	37	86	3182	im Familienbad angekommen.
5. 9.	A	142	90	52	—	—	3—4 Min. nach Seebad.
5. 9.	A	124	84	40	80	3200	20 Min. nach Bad.
Frau Cronheim.							
23. 8.	A S	130	90	40	—	—	20 Min. nach Seebad.
4. 9.	A S	102	64	38	—	—	im Damenbad angekleidet.
4. 9.	A S	108	67	41	—	—	nach 16 Min. Seebad.
Dr. med. R., 32 J.							
5. 9.	A S	120	90	30	84	2520	vor dem Bade im Familienbad (untere Cabine).
5. 9.	A S	139	79	60	—	—	kurz nach dem Bade.
5. 9.	P	85	—	—	—	—	20 Min. nach dem Bade, A S unmöglich.
K., 16 J.							
1. 9.	A S	108	62	46	—	—	im Herrenbad entkleidet.
1. 9.	A S	86	58	26	66	1716	nach Bad von 7 Min. zittert, friert.
1. 9.	A	108	52	56	72	4032	angezogen, warm.
1. 9.	A	108	65	43	—	—	gleich darauf.
2. 9.	A S	103	71	32	—	—	früh Morgens nach dem Kaffee.
2. 9.	A	130	62	68	72	4896	nach Seebad von 10 Min. Dauer, schon abgetrocknet, subjectiv warm.
2. 9.	A	108	64	44	80	3520	bekleidet, ca. 1/2 Std. nach Bad.
Dr. Z.							
23. 8.	A S	112	88	24	—	—	im Familienbad untere Cabine.
23. 8.	A S	105	98	7	80	560	10 Min. nach Bad von 7 Min. Dauer, Bad sehr stark (Puls im Bade ca. 110).
23. 8.	A S	120	82	38	—	—	nach 5 Min. } A-Werthe wegen starken Rauschens des Meeres nicht zuverlässig
23. 8.	A S	108	75	33	—	—	während des Ankleidens.
23. 8.	A S	124	98	26	—	—	völlig angekleidet, Kältegefühl.
23. 8.	A S	111	80	31	—	—	1/2 Std. nach Bad, zu Hause Wärmegefühl.
24. 8.	A S	116	83	33	—	—	zu Hause, 20 Min. nach Seebad.
Frau W., 44 J.							
29. 8.	A	105	78	27	—	—	im Zimmer Vormittags.
29. 8.	A	115 (?)	80	35	—	—	Damenbad nach Entkleiden.
29. 8.	A	130	80	50	—	—	nach Seebad.
3. 9.	A	110	80	30	—	—	nach Auskleiden im Damenbad.
3. 9.	A	116	78	38	92	3496	nach Seebad von 15 Min. Dauer.



Datum	Methode	Blutdruck systol.	Blutdruck diastol.	Blutdruck Amplitude	Frequenz	Amplitude-Frequenz	Bemerkungen
P. Lassen, 24 J., Berufsschwimmer. (Cor normal. 2. Pulmonalton etwas accentuirt.)							
4. 9.	A	120	69	51	—	—	entkleidet vor Bad.
4. 9.	S	124	60	64	—	—	
4. 9.	P	119	—	—	—	—	
4. 9.	A	136	47	89	88	7832	nach Bad von 3 Min. Dauer ohne Schwimmen.
4. 9.	S	142	53	89	88	7832	
4. 9.	A	134	40	94	156	14664	nach 14 Min. Schwimmen.
4. 9.	S	130	59	71	156	11076	
4. 9.	A	116	70	46	84	3864	10 Min. nach Bad, 2 Min. nach Ankleiden, S nicht feststellbar.
M. Carstensen, 25 J., Berufsschwimmer.							
4. 9.	A	117	63	54	68	3672	entkleidet vor Bad.
4. 9.	S	116	61	47	68	3196	
4. 9.							3 Min. im Bad. ohne Schwimmen, Puls geht innerhalb 2 Min. auf 60 herab, er ist leicht irregulär.
4. 9.	A	150	44	106	84	8904	
4. 9.	S	158	57	101	84	8484	
4. 9.	A	128	59	69	144	9936	nach 15 Min. Schwimmen, zittert etwas.
4. 9.	S	125	70	55	144	7920	
4. 9.	A	118	70	48	76	3348	13 Min. nach Bad, 5 Min. nach Ankleiden, sensorisch nicht wahrnehmbar.
4. 9.	—	117	—	—	—	—	

Tabelle XIX.

Datum	Körpertemperatur: Morgens im Bett	Vor dem Bad	Nach dem Luftbad	unmittelbar nach d. Seebad	Längere Zeit nach dem Seebad	Bemerkungen	Puls: Morgens i. Bett	Vor dem Bad	Nach dem Luftbad	Nach d. Seebad	Längere Zeit nach dem Seebad	Bemerkungen
Loewy.												
27. 8.	—	37,65	37,50	—	—		—	84	—	—	—	
28. 8.	—	37,60	—	38,0	—		—	—	106	108	—	
29. 8.	37,2*)	—	—	38,05	—	*) Nach der Körperwägung	—	—	—	108	—	
31. 8.	36,3**)	—	—	—	—	**) Vor dem Aufstehen.	—	—	—	—	—	
1. 9.	—	37,61	—	—	37,8 (3')		—	—	132	132	92 (3')	
2. 9.	—	—	—	—	37,95 (10')		—	—	—	—	94 (10')	
3. 9.	—	—	—	—	—		—	—	74	—	—	
7. 9.	—	—	—	—	—		—	—	84 (5')	144	—	
15. 9.	—	—	—	—	—		72*)	—	—	—	—	*) Nach Ankleiden.
Cronheim.												
27. 8.	—	37,4	36,95 (10')	—	—		—	60	—	—	—	
28. 8.	36,55*)	37,4	—	38,0	—	*) Vor dem Aufstehen.	—	—	114	106	—	
29. 8.	—	37,35	—	37,4	—		—	—	—	—	—	
2. 9.	36,4*)	—	—	—	37,9 (5')		54	92	—	—	120 (3')	
3. 9.	—	—	—	—	—		—	—	72	—	—	
7. 9.	—	—	—	—	—		—	72	76 (4')	—	—	

Datum	Körpertemperatur: Morgens im Bett	Körpertemperatur: Vor dem Bad	Körpertemperatur: Nach dem Luftbad	Körpertemperatur: Unmittelbar nach d. Seebad	Körpertemperatur: Längere Zeit nach dem Seebad	Bemerkungen	Puls: Morgens i. Bett	Puls: Vor dem Bad	Puls: Nach dem Luftbad	Puls: Nach d. Seebad	Puls: Längere Zeit nach dem Seebad	Bemerkungen
Müller.												
27. 8.	—	38,2	—	38,5	—		—	76	—	84	58 *) 56 **)	*) 60′ nachBad im Bett **) 30′ nachBad im Bett
29. 8.	—	37,97	—	37,97	—		—	—	—	—	—	
30. 8.	36,35*)	37,65	—	36,40	36,65**)	*) Vor dem Aufstehen. **) 45′ später im Bett.	—	—	—	—	—	
1. 9.	—	37,75	—	37,50	—		—	64	—	124	—	
2. 9.	—	—	—	37,7	—		—	—	—	106	76 *)	*) 15′ nach Bad
3. 9.	—	—	—	—	—		—	—	—	—	96 **) 56 ***)	**) 6′ nach Bad ***) 22′ nach Bad.
8. 9.	—	—	—	—	—		—	68	—	84	—	
Bornstein.												
27. 8.	—	—	—	—	—		—	88	—	—	—	
28. 8.	—	37,8	—	38,3	—		—	—	—	—	—	
29. 8.	—	37,8	—	—	38,5 (12′)		—	—	—	—	106 (12′)	
31. 8.	37,2*)	38,05	—	—	—	*) Nach der Körperbeugung.	—	—	—	—	—	
1. 9.	36,85*)	37,90	—	38,20	—		—	82	—	88	—	
2. 9.	—	—	—	38,30	—		—	—	—	120	—	
3. 9.	—	—	—	—	—		—	—	60	102	—	
7. 9.	—	—	—	—	—		—	—	72	120*)	—	*) 25′ Dauer.
15. 9.	—	—	—	—	—		70**)		—	—	—	**) Nach Ankleiden.
Helwig.												
27. 8.	—	37,65	—	36,45	—		—	69	—	76	52*)	*) Im Bett 50′ später.
28. 8.	—	—	—	—	—		62	—	102	72	—	
29. 8.	—	37,30	—	35,50	—		—	—	—	66	—	
31. 8.	36,20*)	37,40	—	35,50	36,7**) 36,3***)	*) Vor dem Aufstehen. **) 60′ später im Bett. ***) 90′ später im Bett.	—	—	—	—	36	
1. 9.	—	—	—	—	35,9	13′ nach dem Bade.	—	—	78 (10′) 96 (30′)	—	96 (13′)	**) ungleich, zuletzt 10′ Dauerlauf.
2. 9.	—	—	—	—	—		—	—	72**)	80	76 (15′)	
3. 9.	—	—	—	36,20	—		—	—	72	60	70 ***)	***) 22′ später nach Ankleiden.

Tabelle XXII.

Datum	Loewy Harnmenge ccm	Loewy Perspiratio insensibilis ccm	Loewy NaCl im Harn g	Loewy Pro Periode NaCl im Koth g	Loewy Pro Periode NaCl-Einnahme g	Müller Harnmenge ccm	Müller Perspiratio insensibilis ccm	Müller NaCl im Harn g	Müller Pro Periode NaCl im Koth g	Müller Pro Periode NaCl-Einnahme g	Cronheim Harnmenge ccm	Cronheim Perspiratio insensibilis ccm	Cronheim NaCl im Harn g	Cronheim Pro Periode NaCl im Koth g	Cronheim Pro Periode NaCl-Einnahme g	Bornstein Harnmenge ccm	Bornstein Perspiratio insensibilis ccm	Bornstein NaCl im Harn g	Bornstein Pro Periode NaCl im Koth g	Bornstein Pro Periode NaCl-Einnahm. g
10. 8. 08	1463	?	—	0,53 pro die	11,93 pro die	1081	—	—	0,02 pro die	11,89 pro die	975	1571	—	0,15 pro die	11,93 pro die	854	—	—		
11. 8.	954	1569	—			800	1488	—			627	997	8,62			722	1605	—		
12. 8.	682	1220	—			858	1369	10,57			687	1036	10,61			966	352	—		
13. 8.	863	776	9,234			895	1023	11,28			626	611	10,07			927	1232	—		
14. 8.	1115	1177	14,049			917	1036	11,12			686	960	11,77			983	—	—		
15. 8.	820	$\frac{1634}{2}$ in $46\frac{1}{2}$ h	10,127			909	}1296	11,63			623	854	10,97			1147	—	—		
16. 8.	1010	843 in 24 h	12,978	0,08 pro die	12,22 pro die	952	}1296	10,66			656	852	10,70	0,01 pro die	12,22 pro die	903	—	—		
17. 8.	880	1097	11,572			829	1295	10,19	0,03 pro die	12,18 pro die	635	854	11,04			—	—	—		
18. 8.	939	997	11,831			792	1099	11,21			669	861	9,96			880	1657	—		
19. 8.	997	797	12,412			958	1028	12,09			791	843	12,74			1002	874	15,1		
20. 8.	1020	1134	13,311			1029	1299	12,18			736	738	10,87			853	1392	12,61		
21. 8.	883	793	9,669			773	980	7,84			729	724	10,57			960	1134	12,17		
22. 8.	935	1141	9,843			—	1470	—			775	1028	—			939	1710	12,76		
23. 8.	962	878	10,678			886	1181	12,10			932	866	13,14			954	1304	11,92		
24. 8.	1040	967	11,908			866	1065	11,91			701	870	10,58			853	1077	11,02		
25. 8.	995	568	10,815			830	1113	9,42			738	905	11,11			1020	1487	11,93		
26. 8.	1087	920	12,392			840	1183	12,74			806	868	10,33			889	1215	11,39		
27. 8.	1089	796	12,470			872	1148	11,22			808	661	12,92			1081	1116	10,04		
28. 8.	1134	908	—			924	1306	11,50			896	835	13,64			1048	1128	13,54		
29. 8.	829	1030	9,268	0,04 pro die	12,12 pro die	1243	1191	15,15	0,02 pro die	12,08 pro die	1187	843	14,06	0,01 pro die	12,12 pro die	948	1058	13,04		
30. 8.	1016	1438	12,344			787	1748	9,79			701	1183	10,38			837	1588	9,59		
31. 8.	902	819	9,561			801	1103	10,57			757	1291	11,35			727	1960	14,00		
1. 9.	1234	980	15,055			1042	1093	13,44			775	911	12,12			1071	1506	13,71		
2. 9.	1075	737	12,040			951	1232	13,56			766	882	11,60			983	1147	13,70		
3. 9.	980	643	10,878			835	1279	11,87			858	1029	16,20			920	1082	—		
4. 9.	1250	806	16,626			1073	1394	15,56			950	825	17,17			1178	1012	—		
5. 9.	1225	938	16,170			972	1698	14,58			770	966	13,14			1007	1248	—		
6. 9.	1118	577	15,045			656	1016	8,61			811	921	14,85			916	1219	15,29		
7. 9.	1098	798	14,713			—	1663	—			882	1111	—			878	1332	14,05		
8. 9.	1201	1162	—			839	1759	12,47			888	1105	13,87			856	1539	13,83		
9. 9.	1150	974	15,601			903	1560	12,79			1154	668	13,41			943	1239	14,80		
10. 9.	1013	1524 : 2 =	10,535			{1964	{2320	{(17,34)			610	{1094	7,43			1035	}2495	12,62		
11. 9.	1010	762 pro die	11,716					8,67×2			769		8,55			1077		13,14		
12. 9.	938	1162	11,490	0,22 pro die	12,40 pro die	1330	1351	11,64	0,01 pro die	12,36 pro die	860	968	8,45	0,03 pro die	12,40 pro die	1036	1035	11,68		
13. 9.	1017	1224	12,914			871	1181	9,58			947	920	8,81			1007	1050	11,0		
14. 9.	940	867	—			992	1368	12,19			1090	1002	11,00			1378	891	17,94		



Tabelle

Meteorologische

Datum	Luftdruck (auf 0° und Normalschwere reducirt)			Temperatur-Extreme (abgelesen 9p)		Trockenes Thermometer				Feuchtes Thermometer				Absolute Feuchtigkeit			
	7a	2p	9p	Maximum	Minimum	7a	2p	9p	Tagesmittel	7a	2p	9p	Tagesmittel	7a	2p	9p	Tagesmittel
16. 8.	62,5	62,0	61,9	16,8	13,8	15,6	16,2	15,3	15,6	15,2	15,4	15,0	15,2	12,6	12.5	12,6	12,6
17. 8.	62,2	61,9	62,6	16,9	10,6	13,5	15,0	15,6	14,9	13,3	14,3	15,0	14,4	11,2	11,7	12,3	11.7
18. 8.	64,2	65,5	66,3	18.2	10,1	13,3	16,5	13,9	14.4	13,0	15,4	13,6	13,9	11.0	12,4	11,4	11.6
19. 8.	66,1	67,1	66,6	15,0	12,8	13,8	15,0	14,2	14.2	13.0	13,6	13,4	13,3	10,7	10.8	10,9	10.8
20. 8.	65.4	64,5	63,0	16.4	10,4	13.7	16,3	10,4	12,7	12,4	14,2	10,2	11,7	9,9	10,8	9.2	10.0
21. 8.	59,7	57,4	57.7	20,4	7,8	13,6	20,2	17.0	16,9	13,4	18,6	16,6	16,3	11,3	14.9	13,8	13.3
22. 8.	57,6	57,7	56,6	19.3	15,3	15,8	19.2	15.8	16,7	15,2	17,6	15.8	16,1	12.5	14.0	13,4	13.3
23. 8.	53,2	54,0	54,2	15,9	12,8	14.4	16,0	13,4	14,3	14,2	13,6	11,4	12,7	11,9	10,1	8,8	10.3
24. 8.	55,4	57,8	58,2	16,4	12,8	14,6	14,2	14,2	14,3	14,0	13,6	13,2	13,4	11,5	11,2	10,7	11.1
25. 8.	55,4	54,5	53,9	17,8	14,0	15,0	15,8	15.8	15,6	14,6	15,8	14,8	15,0	12,1	13,4	11,9	12.5
26. 8.	51,1	52,8	54,4	17,1	12,8	15,0	16,2	15,8	15,7	14,3	15,5	15,2	15,1	11,7	12,7	12,5	12,3
27. 8.	50,2	50,8	52,6	16,5	14,6	16,0	16,1	14,8	15,4	16,0	15,0	14,0	14,8	13,5	12,0	11,4	12.3
28. 8.	51.2	48,7	46,8	17,3	12,6	15,4	16,0	13,4	14,6	15,0	15,4	13,4	14 3	12,5	12,7	11,4	12,2
29. 8.	47,6	50,9	52,1	16,7	12,8	15,0	16,6	15,6	15,7	14,0	15,0	14,6	14,5	11,3	11,7	11.8	11,6
30. 8.	54,2	57,4	57,4	16,4	13,0	14,0	16,4	13,8	14,5	13,2	15,0	13,4	13,8	10,8	11,8	11.2	11.3
31. 8.	57,6	57,9	57,1	15,4	11,0	11,4	15,0	13,4	13,3	11,4	12,0	13,0	12,4	10,1	8,6	10.9	9.9
1. 9.	48,4	45,4	40,8	16,4	10,2	13,0	15,6	12,6	—	13,0	15,4	12,4	—	11,2	12,9	10.6	—
2. 9.	44,6	49,8	52,9	13,8	10,8	13,1	13.2	12,0	—	12,6	13,0	11.8	—	10.6	11,0	10.2	—
3. 9.	52,8	56,4	57,9	15,0	9,8	12,2	14,8	13,0	—	12,0	12,0	11.4	—	10,3	8,8	9,1	—
4. 9.	56,7	56,7	58,3	14,5	10,8	12,4	13,4	12,6	—	10,4	10,1	9,4	—	8,2	7,2	6,9	—
5. 9.	60,3	63,3	64,4	14,0	11,4	12,0	13,2	12.0	—	8,4	9,8	8,0	—	6,1	7,0	5,6	—
6. 9.	60,1	59,6	60,5	14,9	11.0	13,7	14,8	15,0	—	12,4	13,6	13,8	—	9,9	10,9	—	—
7. 9.	60,2	61,0	61,0	17,1	14,5	15,0	16,8	15,0	—	14,2	14,7	13,8	—	—	—	—	—
8. 9.	59,0	57,4	54,2	19,5	13,8	14,2	18,8	16,0	—	13,4	15,3	15,0	—	—	—	—	—
9. 9.	52,9	54,0	—	—	—	15,3	16,7	—	—	14,6	13,6	—	—	—	—	—	—

N = Nord, E = Ost, S = Süd, W = West, und entsprechend für die Zwischenrichtungen, z. B. NE = Nordost, NNE = Nordnordost. — Windstärke nach Beaufort's Scala 0—12: 0 = still, 1 = leiser Zug, 2 = leicht, 3 = leicht, 3 = schwach u. s. w. bis 12 = Orkan.

No. XXIV.

Daten.

Relative Feuchtigkeit				Bewölkung (0—10)				Wind Richtung u. Stärke (0—12)			Niederschlag		Bemerkungen
7a	2p	9p	Tages-mittel	7a	2p	9p	Tages-mittel	7a	2p	9p	Höhe 7a	Form und Zeit	
96	91	97	94,7	2 ⊙	7 ⊙	5	4,7	N 3	N 4	NE 3	—	—	—
98	92	93	94,3	10 ○	8 ⊙	8	8,7	NE 3	W 3	NW 3	0,6	○' 5a—8a ○ 9½ bis 11a	—
97	88	97	94,0	1 ⊙	4 ⊙	10	5.0	N 1	NW 3	NW 3	6,6	—	⌒ fr
92	85	92	89,7	10	10	10	10,0	NW 3	NW 3	W 3	—	—	—
86	78	88	84,0	10	7 ⊙	1	6,0	W 3	SW 3	C	—	—	—
98	84	96	92,7	8	10	10	9,3	SE 1	SE 4	SW 4	—	○ sch p	⌒ fr
93	85	100	92,7	10	7 ⊙	9 ○	8,7	W 4	W 3	SW 3	0,2	○ 7½ p—9 p	—
98	75	77	83,3	10 ○	3 ⊙	3	5,3	W 4	W 4	W 3	2,7	○' fr ○' sch a	—
93	94	90	92,3	10	8 ⊙	5	7,7	W 4	NW 4	W 3	1,2	○' sch p	—
96	100	89	95,0	9	10 ○	3	7,3	S 2	SW 5	SW 4	3,1	○' sch a ○' 3½ p bis 6 p	→ SW p —
92	93	93	92,7	4 ⊙	5 ⊙	7	5,3	SW 5	W 5	W 5	10,2	○' n — ○ sch 11 bis 12a ○' sch 4a	⌣ SW
100	88	91	93,0	10 ○	5 ⊙	3	6,0	SW 6	W 6	W 4	5,0	○' n fr—12a	→ SW ⌣ Wa-p
96	93	100	96,3	2 ⊙	10	10 ○	7,3	SW 3	SW 5	SW 5	4,8	○' sch a ○ 4p-n-	—
89	83	89	87.0	3 ⊙	3 ⊙	2	2,7	W 6	W 5	SW 5	12,2	○' n ○' sch a	⌣ n SW ⌣ W n
92	85	96	91,0	7	5 ⊙	8	6,7	W 4	W 3	W 4	0,4	○' sch p	⌣ n SW
100	68	96	88,0	10 ○	3 ⊙	9	7,3	W 1	W 4	W 3	3,5	○' sch a ○ 9p n	⌣ 6 a n SW
100	98	98	—	10 ○	5 ⊙	10	—	S 5	SW 5	SE 5	11,0	○' n ○ fr—10a	—
95	98	98	—	7	8	3	—	N 4	NW 6	NW 5	11,8	○ sch. 10—11a ○' sch 3—4p	—
98	70	82	—	5 ⊙	4 ⊙	9	—	NW 5	NW 5	NW 4	5,0	○ n ○ 7½—9a	—
77	63	63	—	5 ⊙	8	7	—	NW 3	NW 4	NW 5	0,9	—	—
58	62	54	—	3 ⊙	7	3	—	NW 5	NW 5	W 4	—	—	—
86	87	—	—	10 ○	10	10	—	W 5	W 6	W 6	11,1	○' n—○ a ○ sch p	—
—	—	—	—	10	2 ⊙	9	—	W 4	W 4	SW 4	1.1	—	—
—	—	—	—	2 ⊙	1 ⊙	7	—	SW 3	S 4	SE 3	—	sehr schön	—
—	—	—	—	10	5 ⊙	—	—	SW 4	SW 6	—	—	—	—

⊙ = Sonnenschein ⌒ = Thau sch = Schauer fr = früh
○ = Regen ⌣ = Gewitter C = windstill a = Vormittag
○' = starker Regen → = Sturm n = Nachts p = Nachmittag

XLV.

Aus dem pharmakologischen Institut der k. k. deutschen Universität in Prag (Vorstand: Prof. Dr. Pohl).

Beitrag zur Pathologie des Stoffwechsels und des Blutes bei chronischer Bleivergiftung.[1]

Von

k. k. Bezirksarzt Dr. **Rambousek,**

Privatdocent für Gewerbehygiene in Prag.

Zu den bisherigen nicht sehr zahlreichen Untersuchungen über den Stickstoffwechsel bei chronischer Bleivergiftung dürfte vor Allem die Erscheinung der Bleigicht angeregt haben. Während Götze (Verh. d. Würzb. Ges., 22. August 1893) eine starke Steigerung des Stickstoffumsatzes bei chronisch bleivergifteten Menschen wahrgenommen haben will, konnten die meisten der übrigen Autoren, die sich mit derartigen Untersuchungen an Mensch und Thier befassten (wie Ellenberger, Hofmeister, Lüthje, Surmont u. a.), einen derartigen Befund nicht vorfinden; von einigen Seiten (Bucco, Bronchard u. a.) wurde eine verminderte Harnstoffausscheidung bei Bleivergiftung beobachtet. Schittenhelm und Brugsch (Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 4. S. 494—495) fanden bei einigen — jedoch nicht bei allen — Fällen von Bleivergiftung die endogenen Harnsäurewerthe auffällig tiefliegend, sie halten ein weiteres Studium des Einflusses der Bleivergiftung auf den Purinstoffwechsel für nothwendig. Preti (D. Arch. f. klin. Med. Bd. 95. S. 411. 1909) hatte Gelegenheit, an drei chronisch bleivergifteten Patienten festzustellen, dass die absolute Menge des ausgeschiedenen Purinbasenstickstoffes bei allen drei Kranken die Norm überstieg.

Schon vor der Veröffentlichung von Preti's klinischen Untersuchungen hatte ich experimentelle Untersuchungen über die Stickstoffausscheidung an chronisch bleivergifteten Thieren (Kaninchen) in Angriff genommen. Eines der Thiere vergiftete ich durch subcutane Injection kleiner Mengen von neutralem Bleiacetat. Da in diesem Falle (1. Versuch) ein retroperitonealer Abscess bei der Section nachgewiesen wurde, welcher die Beobachtungen störend beeinflussen konnte, wurde bei den übrigen Versuchen das Blei dem Thiere in Form einer Aufschwem-

1) Eine vorläufige Mittheilung über diese Untersuchungen wurde vom Verf. bereits auf dem XVI. intern. med. Congresse in Budapest gemacht und mit einer Uebersicht über die einschlägige Literatur in der „Concordia" (Berlin 1909, No. 19) veröffentlicht. Die experimentellen Untersuchungen wurden mit Unterstützung der „Gesellschaft zur Förderung deutscher Kunst, Wissenschaft und Literatur in Böhmen" ausgeführt.

mung kleiner Mengen von Bleiweiss mittelst Schlundsonde verabreicht. Diese Art der Einführung erschien auch deshalb geeigneter, da dieselbe die Art der Entstehung der gewerblichen Bleivergiftung (durch Verschlucken kleiner Bleimengen) besser nachahmt. Hierbei ergab sich, dass tägliche Dosen von 0,5 g und 1 g zu hoch gegriffen waren, da die betreffenden Thiere zu früh verendeten. Bei den Versuchen 1—6 wurde nach dem Verfahren von **Pfaundler** resp. **Krüger** und **Schmidt** die Stickstoffverteilung im Harne festgestellt, somit in der täglichen Harnmenge a) der Gesammtstickstoff, b) der mit Phosphorwolframsäure nicht fällbare Gesammtstickstoff bestimmt und c) der mit Phosphorwolframsäure fällbare Stickstoff (basischer Stickstoff: Purine, Farbstoffe, Ammoniak etc.) berechnet, ferner d) der mit Phosphorsäure zersetzbare Stickstoff (Harnstoff, Allantoin) bestimmt und e) der festgebundene Stickstoff (Aminosäuren, Oxyproteinsäuren) berechnet und schliesslich f) in einzelnen Fällen auch der Ammoniakstickstoff für sich bestimmt, um dessen Antheil an der sub c) angegebenen Stickstofffraction kennen zu lernen; um ferner auch den auf die Harnsäure entfallenden Antheil zu bestimmen, wurden bei den Versuchen 7 und 8 die Harnmengen von 7 Tagen auf Harnsäure verarbeitet; überdies wurden in je 100 ccm dieses in den einzelnen Vergiftungsperioden gesammelten Harnes die oben sub a)—f) angegebenen Bestimmungen des Gesammtstickstoffes und der einzelnen Fractionen gemacht. Allen Untersuchungen an den bleivergifteten Thieren gingen, wie in den tabellarischen Zusammenstellungen der Versuchsreihen zu ersehen ist, stets eine oder mehrere Untersuchungen am normalen Thiere — behufs Ermöglichung des Vergleiches — voran. Zu bemerken erübrigt, dass einzelne Thiere im Zustande schwerer Bleivergiftung verblutet wurden, worauf der Gehalt des Blutes an Gesammteiweiss und Gesammtglobulin festgestellt wurde.

Im Folgenden seien die Gesammtresultate dieser Untersuchungen tabellarisch wiedergegeben:

1. **Versuch**: Kaninchen, Anfangsgewicht 1970 g, Gewicht vor dem Tode 1400 g. — Das Thier wurde durch Injection von 0,1 g **neutralem Bleiacetat** täglich vergiftet. NB. Die Ziffern in *Cursiv*druck bedeuten Procente des Gesammteiweisses.

In der täglichen Harnmenge waren enthalten	Thier vor der Vergiftung pro Tag			Thier vergiftet: Injection v. 0,1 g neutr. Bleiacetat tägl.			Bemerkungen
				nach 0,5 g	nach 1,0 g [1])	nach 1,5 g [1])	
a) Gesammtstickstoff	1,0198 *100,0*	0,6662 *100,0*	0,7266 *100,0*	0,8022 *100,0*	0,7952 *100,0*	1,0920 *100,0*	Das Thier starb am 17. Tage nach dem Beginn der Vergiftung, nachdem es 1,6 g Bleiacetat erhalten hatte. Die Section ergab einen retroperitonealen Abscess.
b) mit Phosphorwolframsäure nicht fällbarer N	0,9772 *95,0*	0,6480 *97,3*	0,6872 *94,6*	0,7080 *88,2*	0,6280 *78,9*	0,8867 *80,3*	
c) mit Phosphorwolframs. fällbarer N	0,0426 *4,4*	0,0182 *2,7*	0,0392 *5,4*	0,0938 *11,8*	0,1672 *21,1*	0,2053 *19,7*	
d) mit Phosphorsäure zersetzlicher N	0,9164 *90,0*	0,6216 *93,2*	0,5962 *82,0*	0,6636 *82,7*	0,5763 *72,5*	0,8290 *75,9*	
e) festgebundener N	0,0608 *5,5*	0,0264 *3,9*	0,0910 *8,6*	0,0444 *5,5*	0,0517 *6,4*	0,0577 *4,4*	
f) Ammoniak-N	—	—	—	—	—	0,01435 *1,3*	

1) Spuren von Eiweiss; der Harn wurde daher vorher enteiweisst.



2. Versuch: Kaninchen, Anfangsgewicht 2120 g, Gewicht vor der Ausblutung 1430 g. — Dem Thier wurden je 0,25 g Bleicarbonat täglich mit der Schlundsonde verabreicht.

In der täglichen Harnmenge waren enthalten	Normales Thier vor d. Vergiftung		Vergiftet durch je 0,25 g Bleiweiss täglich per Schlundsonde nach 1,25 g	nach 2,75 g	Bemerkungen
a) Gesammt-N	0,557 *100,0*	0,763 *100,0*	1,112 1) *100,0*	0,901 1) *100,0*	1) kein Eiweiss. Das Thier hatte die letzten Tage wenig gefressen, daher wurde in dieser Zeit keine Harnuntersuchung mehr gemacht. Die zweite Harnuntersuchung am vergifteten Thier betrifft den 11. Tag der Vergiftung. Am 14. Tag der Vergiftung wurde das Thier, als es dem Tode nahe war, ausgeblutet: die Serumanalyse ergab keine abnormen Verhältnisse: ca. 5,2 pCt. Gesammteiweiss und 3,5 pCt. Gesammtglobulin. — Die Section zeigte nichts Abnormes. Keine Nierenveränderungen.
b) mit Phosphorwolframsäure nicht fällbarer N	0,525 *94,3*	0,710 *93,1*	0,933 *83,0*	0,801 *88,9*	
c) mit Phosphorwolframsäure fällbar. N	0,032 *5,7*	0,053 *6,9*	0,189 *17,0*	100,0 *11,1*	
d) mit Phosphorsäure austreibbarer N	0,495 *88,8*	0,670 *87,8*	0,883 *79,5*	wurden nicht bestimmt	
e) festgebundener N	0,030 *5,4*	0,040 *5,3*	0,050 *3,5*		
f) als NH_3 vorhandener N	0,003 *0,5*	0,004 *0,5*	0,006 *0,5*	0,005 *0,5*	

3. Versuch: Kaninchen, Anfangsgewicht 2100 g, Gewicht vor der Ausblutung 1650 g. — Dem Thier wurden je 0,5 g Bleicarbonat täglich mit der Schlundsonde verabreicht.

In der täglichen Harnmenge waren enthalten	Normales Thier vor d. Vergiftung		Vergiftet durch à 0,5 g Bleiweiss täglich per Schlundsonde nach 2,0 g	nach 3,0 g	Bemerkungen
a) Gesammt-N	0,728 *100,0*	0,699 *100,0*	0,902 *100,0*	0,800 1) *100,0*	1) Eiweiss (Harn wurde enteiweisst). Das Thier hat die letzten drei Tage gehungert; in dieser Zeit wurde der Harn nicht mehr untersucht und das Blei ausgesetzt. Das Thier wurde, als es dem Tode nahe war (am 10. Tage der Vergiftung) ausgeblutet; die Serumanalyse ergab keine abnormen Verhältnisse: ca. 4,9 pCt. Gesammteiweiss und 3,2 pCt. Gesammtglobulin. Die Section ergab gleichfalls nichts Auffallendes.
b) mit Phosphorwolframsäure nicht fällbarer N	0,700 *96,2*	0,660 *94,5*	0,809 *89,5*	0,701 *87,5*	
c) mit Phosphorwolframsäure fällbar. N	0,028 *3,8*	0,039 *5,5*	0,093 *10,5*	0,099 *12,5*	
d) mit Phosphorsäure austreibbarer N	0,653 *89,7*	nicht untersucht	0,760 *84,5*	nicht untersucht	
e) mit Phosphorsäure nicht austreibbar. N	0,047 *6,5*		0,049 *5,5*		
f) Ammoniak-N	0,0056 *0,8*		0,005 *0,5*		

4. Versuch: Kaninchen, Anfangsgewicht 2340 g, Gewicht vor dem Tode 1940 g. — Dem Thier wurde je 1 g Bleicarbonat täglich per Schlundsonde verabreicht.

In der täglichen Harnmenge waren enthalten	Normales Thier vor d. Vergiftung	Vergiftet durch 1 g Bleiweiss tägl. p. Schlunds. nach 4,0 g	Bemerkungen
a) Gesammt-N	0,899 *100,0*	1,064 1) *100,0*	1) Blut im Harn. Harn daher vor der Untersuchung enteiweisst. Das Thier stirbt sechs Tage nach d. Beginn der Vergiftung. Den letzten Tag wurde die Bleiweissdarreichung ausgesetzt, doch auch keine Untersuchung mehr gemacht, da das Thier keine Nahrung mehr aufnahm.
b) mit Phosphorwolframsäure nicht fällbarer N	0,869 *96,6*	0,882 *82,8*	
c) mit Phosphorwolframsäure fällbarer N	0,030 *3,3*	0,184 *17,2*	
d) mit Phosphorsäure austreibbarer N	0,829 *92,0*	0,832 *78,2*	
e) nicht austreibbarer N	0,040 *4,5*	0,050 *4,6*	
f) Ammoniak-N	0,006 *6,6*	0,006 *5,5*	



Der 5. und 6. Versuch, bei welchen die Kaninchen gleichfalls täglich 1 g Bleiweiss per Schlundsonde erhielten, ist missglückt, weil die Thiere vorzeitig, d. h. am dritten bezw. vierten Tag der Darreichung starben, ehe noch zu der Untersuchung des Harnes geschritten wurde.

7. Versuch. Kaninchen Anfangsgewicht 2910 g, Gewicht vor dem Tode 2230 g. — Das Thier erhält 0,25 g Bleicarbonat täglich per Schlundsonde; es geht nach 14 Tagen zu Grunde, nachdem es im Ganzen 3,0 g Bleicarbonat erhalten hat. Der Harn wird in Perioden von 7 zu 7 Tagen für die Harnsäurebestimmung gesammelt (unter Toluol).

	normal, vor der Vergiftung		Nach Beginn der Vergiftung		Bemerkungen
	I. Periode	II. Periode	I. Periode	II. Periode	
a) Gesammt-N	—	1,596	—	1,200	Diese Zahlen beziehen sich auf je 100 ccm Harn. Im Harn kein Eiweiss.
	—	*100,0*	—	*100,0*	
b) Mit Phosphorwolframsäure nicht fällbar	—	1,556	—	1,001	
	—	*97,4*	—	*83,4*	
c) Mit Phosphorwolframsäure fällbar	—	0,040	—	0,199	
	—	*2,5*	—	*16,5*	
d) Mit Phosphorsäure austreibbar	—	1 516	—	0,951	
e) Nicht austreibbar	—	0,040	—	0,050	
f) Ammoniak-N	—	0,004	—	0,005	
g) Harnsäure	0,0461	0,0506	0,0702	0,165	Diese Zahlen beziehen sich auf siebentägigeHarnmengen.
Siebentägige Harnmenge (z. Harnsäurebestimmung)	510	500	410	360	

8. Versuch. Kaninchen. Anfangsgewicht 2670 g, Schlussgewicht 1500 g. Das Thier erhält 0,125 g Bleicarbonat täglich per Schlundsonde; es geht nach 30 Tagen zu Grunde, nachdem es im Ganzen 2,5 g Bleicarbonat erhalten hat[1]). Der Harn wird in Perioden von 7 zu 7 Tagen unter Toluol für die Harnsäurebestimmung gesammelt.

	vor der Vergiftung normal	nach Beginn der Vergiftung				Bemerkungen
		I. Periode	II. Periode	III. Periode	IV. Periode [2])	
a) Gesammt-N	1,202	—	1,003	1,010	0,879	In je 100 ccm Harn.
	100,0	—	*100,0*	*100,0*	*100,0*	
b) mit Phosphorwolframsäure nicht fällbar	1,152	—	0,902	0,910	0,769	
	95,7	—	*90,0*	*91,1*	*87,5*	
c) mit Phosphorwolframsäure fällbar	0,050	—	0,101	0,100	0,110	
	4,3	—	*10,0*	*9,9*	*12,5*	
d) mit Phosphorsäure austreibbar	1,122	—	0,850	—	0,708	
e) mit Phosphorsäure nicht austreibbar	0,080	—	0,050	—	0,061	
f) Ammoniakstickstoff	0,005	—	0,007	—	0,006	
g) Harnsäure	0,0390	0,069	0,104	0,165	0,060	In siebentägig. Harnmengen.
Siebentägige Harnmenge (z. Harnsäurebestimmung)	450	510	610	550	525	

1) Damit sich das Thier länger erhalte, wurde nur an 6 Wochentagen Bleiweiss verabreicht und zuletzt durch drei Tage ausgesetzt, so dass nur 2,5 g Bleicarbonat im Ganzen verabreicht wurden. — 2) In der IV. Periode trat Eiweiss im Harn auf. Der Harn wurde daher vor der Untersuchung enteiweisst.



Daraus, sowie aus dem vierten Versuche ergiebt sich, dass Dosen zu 1 g Bleiweiss täglich zu hoch gegriffen sind, da die Thiere kaum 4 g auf diese Weise vertragen.

Es wurden daher bei den beiden letzten Versuchen wieder niedrigere Dosen angewendet.

Die Resultate der vorliegenden Untersuchungen sind — kurz zusammengefasst — folgende:

In allen Fällen zeigte sich bei den bleivergifteten Thieren eine Zunahme des Gesammtpurinstickstoffes gegenüber der Norm und zwar steigerte sich diese Stickstofffraction oft in auffallender Weise mit der Zunahme der Vergiftung. Das Verhalten der Harnsäure zeigte keine derartige Regelmässigkeit. Die ausgeschiedene Harnsäuremenge war zwar in den ersten Vergiftungsperioden gesteigert, doch war auch diese Steigerung keine so beträchtliche, dass dieselbe zur Erklärung für die bedeutende Erhöhung des Gesammtpurinstickstoffes herangezogen werden könnte. In den späteren Vergiftungsperioden wurde keine Vermehrung der Harnsäure beobachtet, so dass es scheint, dass eine Zunahme der Harnsäureausscheidung nur so lange auftritt, als kein Eiweiss im Harne vorkommt, also die Niere noch intact ist. Zu bemerken erübrigt, dass im Allgemeinen die Veränderungen der Niere bei bleivergifteten Kaninchen in den Hintergrund treten, was auch Jores (Beitr. z. path. Anat. u. Path. Bd. 31. 1902) beobachtete. Es kann daher das Kaninchen zu derartigen Untersuchungen, wie es die vorliegende ist, gut verwendet werden. Ich halte jedenfalls die Annahme für berechtigt, dass es sich bei der vorliegenden Erscheinungen um den Ausdruck einer directen Beeinflussung des Stoffwechsels durch das Blei und nicht um eine blosse Alteration der Niere handelt. Nochmals sei auf die Uebereinstimmung meiner experimentellen Beobachtungen mit den klinischen Erfahrungen Preti's die ich oben erwähnte, aufmerksam gemacht. Wie weit die beobachteten Erscheinungen für Bleivergiftung specifisch sind bezw. ob sie auch bei anderen Vergiftungen, vielleicht auch bei mit Anämie und Kachexie einhergehenden Erkrankungen im Allgemeinen zu Stande kommen, sei vorläufig dahin gestellt.

Nachdem mir durch die Ausführung der eben beschriebenen Experimente chronisch bleivergiftete Thiere in verschiedenen Stadien der Vergiftung zur Verfügung standen, wollte ich es nicht verabsäumen, auch den Veränderungen des Blutes, bei dieser Vergiftung — einer so vielfach discutirten und umstrittenen Frage — meine Aufmerksamkeit zuzuwenden. Nachdem die Analyse des Blutserums, wie aus den vorhergehenden Tabellen beigefügten Bemerkungen hervorgeht, normale Verhältnisse ergab, richtete ich mein Augenmerk auf die Beschaffenheit der rothen Blutkörperchen. Ueber diesen Gegenstand besteht bereits eine reichhaltige Literatur und zwar hauptsächlich über das Auftreten der basophilen Granulationen der Erythrocyten, welche zunächst als Initialsymptom, dann als specifisches Zeichen der Bleivergiftung angesehen wurden, was sich jedoch beides nicht als stichhaltig erwies.[1])

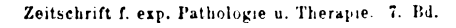
1) Die Literatur hierüber findet sich in meinem Eingangs citirten Aufsatz in der „Concordia" (Berlin 1909, H. 19) zusammengefasst.

Als ich mich überzeugt hatte, dass die basophile Granulation der Erythrocyten bei den bleivergifteten Kaninchen durchaus nicht regelmässig — ja sogar selten — auftritt, bei 7 bleivergifteten Thieren fand ich die Erscheinung nur einmal, fasste ich die Blutuntersuchung von einer anderen Seite an. Hierbei wies mir eine Beobachtung Gilbert's, über welche er bereits am I. internationalen Congress für Gewerbekrankheiten in Mailand (1906) berichtet hatte, den Weg. Gilbert fand bei Bleivergiftung eine auffallende Verminderung der Dehnbarkeit der Erythrocyten. Dies brachte mich auf den Gedanken, dass bei der Bleivergiftung eine herabgeminderte Widerstandsfähigkeit der rothen Blutkörperchen, insbesondere eine Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit der Wandung (Hülle) derselben vorhanden sein könnte, die in der verminderten Widerstandskraft gegenüber hämolytischen Agentien zum Ausdrucke kommen dürfte. Ich prüfte daher das Verhalten der Blutkörperchen (als 10proc. Blutkörperchenaufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung) einerseits gegen hypisotonische Lösungen (durch Zusetzen von destillirtem Wasser) und andererseits gegen hämolytisch wirkende Agentien wie Lauge und Saponinlösung. Erstere wurde als Zehntelnormallauge, letztere als 0,01proc. Lösung (in physiologischer Kochsalzlösung) verwendet. Das Resultat der Untersuchung, welches sowohl bei demselben Thiere als auch bei verschiedenen der vergifteten Thiere mehrmals wiederholt wurde, war ein übereinstimmendes und erscheint im Nachfolgenden übersichtlich zusammengestellt:

NB. BA = 10 proc. Blutaufschwemmung in physiologischer NaCl-Lösung,
$\frac{n}{10}$-L. = normale Lauge.
S. L. = 0,01 proc. Lösung von Saponin in physiologischer NaCl-Lösung.

	Proben	normales Thier vor der Vergiftung	vergiftet mit 1—2 g Bleicarbonat	vergiftet mit mehr als 2 g Bleicarbonat
a) gegen hypisot. Lösung	0,9 ccm BA + 0,1 aq. dest.	keine Hämolyse	dasselbe Resultat	dasselbe Resultat
	0,7 „ „ + 0,3 „ „			
	0,6 „ „ + 0,4 „ „			
	0,55 „ „ + 0,45 „ „	beginnende Häm.		
	0,52 „ „ + 0,48 „ „	complete Hämolyse		
	0,5 „ „ + 0,5 „ „			
b) gegen $\frac{1}{10}$ n Lauge	0,98 ccm BA + 0,02 $\frac{n}{10}$ L.	keine Hämolyse	keine Hämolyse	keine Hämolyse
	0,96 „ „ + 0,04 „			compl. nach $^{1}/_{2}$h
	0,94 „ „ + 0,06 „		compl. in 10-20′	complet in 1—5 Min.
	0,92 „ „ + 0,08 „		compl. in 3′	
	0,90 „ „ + 0,10 „		sofortige Hämolyse	sofortige Hämolyse
	0,88 „ „ + 0,12 „	allmähl. Hämol. in ca. 5 Min.		
	0,86 „ „ + 0,14 „	complete Häm. in ca. 1 Min.		
	0,84 „ „ + 0,16 „			





	Proben	Normales Thier vor der Vergiftung	Vergiftet mit 1—2 g Bleicarbonat	Vergiftet mit mehr als 2 g Bleicarbonat
c) gegen 0,01 proc. Saponinlösung	0,2 [1]) ccm BA + 1 gtt. S. L.	keine complete Hämolyse	beginnt nach $^1/_2$ Std.	sofort beginn. Hämolyse
	0,2 „ „ + 2 „ „	beginnend in $^1/_2$ Std.	complet nach 10 Min.	complet in 5—10 Min.
	0,2 „ „ + 3 „ „	Hämolyse in $^1/_2$ Std. compl.	in 1—5 Min. complet	complet in 5—10 Min.
	0,2 „ „ + 4 „ „	Hämolyse in $^1/_2$ Std. compl.	in 1—5 Min. complet	sogleich Hämolyse.
	0,2 „ „ + 5 „ „	Hämolyse in 10 Min.	sogleich Hämolyse	sogleich Hämolyse.

1) Diese Proben wurden sämmtlich mit 0,8 ccm phys. NaCl verdünnt.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die Widerstandsfähigkeit der rothen Blutkörperchen gegen hypisotonische Lösungen bei den bleivergifteten Thieren gegenüber normalen Thieren nicht alterirt erschien. Hingegen zeigte sich die Resistenz der Erythrocyten gegenüber Zehntelnormallauge und Saponinlösung bei den bleivergifteten Kaninchen bedeutend herabgesetzt.

Die Erscheinung, dass die Widerstandsfähigkeit der Blutkörperchen nur gegen chemische Agentien, nicht aber gegen hypisotonische Lösungen herabgesetzt erschien, erscheint nicht auffallend, wenn man in Erwägung zieht, dass die Hämolyse kein einheitlicher Process ist, sondern bald auf chemische, bald auf endosmotische Vorgänge zurückzuführen ist.

In welcher Weise diese geminderte Resistenz der rothen Blutkörperchen mit quantitativen Aenderungen ihrer Zusammensetzung speciell der Lecithine oder überhaupt der Lipoide zusammenhängt, wäre ebenso einer weiteren speciellen Untersuchung würdig als die Auftheilung der als Phosphorwolframsäurestickstoff angeführten, pathologisch gesteigerten Werthe auf bestimmte chemische Individuen und die Erhebung zahlenmässiger Belege über die Allantoïnbewegung während unserer Intoxication. Auch würde die Untersuchung auch noch in der Richtung zu vervollständigen sein, dass man, um sich den in der Praxis bestehenden Verhältnissen noch mehr zu nähern, die Bleidarreichung in quantitativ geringerem Ausmass auf grössere Zeiträume erstreckt.



XLVI.

Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der deutschen Universität in Prag.

Ueber das Verhalten des Venenpulses bei Flimmern der Vorhöfe des Säugethierherzens mit Rücksicht auf den Venenpuls beim Pulsus irregularis perpetuus.

Von

Dr. **J. Rihl**. Assistent des Institutes.

(Hierzu Tafel XXIV.)

Es ist eine vom Thierexperimente her wohlbekannte Thatsache, dass bei Flimmern der Vorhöfe die Kammern in eine ganz unregelmässige Schlagfolge zu gerathen pflegen.

Cushny und Edmunds[1]) waren die ersten, welche diese Thatsache als Erklärungsmöglichkeit für eine beim Menschen beobachtete Unregelmässigkeit des Herzschlages in Betracht gezogen haben.

Die beiden Autoren charakterisiren die Unregelmässigkeit, für deren Erklärung nach ihrer Meinung ein Flimmern der Vorhöfe in Betracht kommen könnte, als „paroxysmale Arrhythmie mit ausgesprochener Herzbeschleunigung".

Eine genauere Analyse dieser Herzunregelmässigkeit haben Cushny und Edmunds nicht geliefert; sie lässt sich auch nachträglich nicht vornehmen, da keine Venenpulscurven aufgenommen wurden.

Die Momente, auf welche Cushny und Edmunds zur Begründung ihrer Ansicht hinweisen, wirken nicht sehr überzeugend. Ausser der Aehnlichkeit, welche sich zwischen der in ihrem Falle vorhandenen Unregelmässigkeit und dem Verhalten der Kammerthätigkeit findet, deutet nach ihrer Meinung noch das plötzliche Verschwinden der beiden in Parallele gebrachten Unregelmässigkeiten auf eine gemeinsame Ursache. Ferner scheint ihnen die Krankengeschichte ihrer Patientin für einen centralen Ursprung der bei derselben vorhandenen Unregelmässigkeit zu sprechen, was nach Cushny und Edmunds im Einklange steht mit ihrer Ansicht, dass das Vorhofflimmern, das in ihren Hundeversuchen während der Operation auftrat, „offenbar auf sensorische Reize zurückzuführen war, welche von der Brustwand dem centralen Nervensystem

1) Arthur R. Cushny und Charles W. Edmunds, Paroxysmal irregularity of the heart and auricular fibrillation. Amer. Journal of med. sciences. Jan. 1907.



zuflossen", von wo aus die Erregung auf dem Wege des Vagus oder Sympathicus das Herz erreichen konnte.

Zu Gunsten der Annahme einer Vaguserregung führen die Autoren die von ihnen beobachtete Thatsache an, dass sie einmal nach Vagusreizung Flimmern der Vorhöfe und der Kammern gesehen haben.

Uebrigens geben Cushny und Edmunds selbst zu: „We cannot claim to have shown any connection between this type of irregularity in the dog's heart and that in the case described."

Hewlett[1]) kommt bei Erörterung der Frage des Ausgangspunktes „der Herzunregelmässigkeit bei auriculärer Paralyse", worunter er die von Hering als Pulsus irregularis perpetuus bezeichnete Unregelmässigkeit versteht, auf die von Cushny und Edmunds geäusserte Meinung zu sprechen. Er bezeichnet sie als „an attractive theory", bezweifelt jedoch, ob „auricular fibrillation would persist for years as cases of absolute irregularity not infrequently do".

Auch Wenckebach[2]) erwähnt in seinen Ausführungen über den „fortwährend irregulären Puls" beim Menschen die Mittheilung von Cushny und Edmunds. Er meint, in den Ausführungen der beiden Autoren „liege viel Bestechendes", und bemerkt, dass er „in nicht wenigen seiner Curven sowie in Curven von Mackenzie kleine Wellen gesehen habe, welche von zahlreichen kleinen Vorkammercontractionen wohl herrühren könnten.

H. E. Hering[3]) studirte, wie er in seiner ausführlichen Mittheilung „Ueber den Pulsus irregularis perpetuus" bei Besprechung des Ausgangspunktes der Herzreize und des Charakters der Irregularität erwähnt, im Hundeexperiment das Verhalten des Venenpulses bei der durch Vorhofflimmern bedingten Ventrikelthätigkeit.

Auf Grund dieser Versuche kommt er zu dem Ergebniss, dass „der Venenpuls und die Unregelmässigkeit recht gut zu einem Pulsus irregularis perpetuus passen" und hielt demnach die Entstehung eines Pulsus irregularis perpetuus durch Flimmern des Vorhofes nicht für ausgeschlossen, meint aber, „es wäre doch noch zu zeigen, dass das Flimmern Wochen, Monate und Jahre lang bestehen bleibt".

In einer im Juni 1909 in der „Wiener klinischen Wochenschrift" erschienenen Mittheilung über Vorhofflimmern und Arrhythmia perpetua[4]) ziehen Rothberger und Winterberg auf Grund experimenteller und klinischer elektrocardiographischer Untersuchungen den Schluss, dass „wenigstens ein Theil der unter dem klinischen Bilde der Arrhythmia perpetua verlaufenden Fälle auf Flimmern der Vorhöfe zurückzuführen ist". Sie begründen ihre Anschauung damit, dass sie in Elektrocardio-

1) Albion W. Hewlett, The interpretation of the positive venous pulse. The Journal of medical research, Vol. XVII. No. 1. Oct. 1907.

2) R. F. Wenckebach, Beiträge zur Kenntniss der menschlichen Herzthätigkeit. II. Engelmann's Arch. f. Anat. u. Physiol. S. 20. 1907.

3) H. E. Hering, Ueber den Pulsus irreg. perpetuus. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 9. Bd. 15. Sept. 1908.

4) C. J. Rothberger und H. Winterberg, Wiener klinische Wochenschrift. No. 24. 1909.



grammen von Pulsus irregularis perpetuus sehr frequente kleine Wellen zwischen den Ventrikelzacken gesehen haben, ähnlich wie bei den Elektrocardiogrammen des flimmernden Vorhofes.

In seiner kürzlich erschienenen Mittheilung „Ueber das Fehlen der Vorhofzacke (P) im Elektrocardiogramm beim Irregularis perpetuus“ kommt H. E. Hering[1]) nochmals auf die Beziehung des Vorhofflimmerns zum P. i. p. zu sprechen. Er ist durch die Curven von Rothberger und Winterberg von dem Vorkommen eines Vorhofflimmerns beim P. i. p. noch nicht überzeugt und kann auch aus seinen Elektrocardiogrammen von P. i. p. ein Vorhofflimmern vorläufig noch nicht entnehmen.

Seinem oben erwähnten Einwande bezüglich der Dauer des Flimmerns fügt er noch folgende hinzu: 1. Die auf das Vorhofflimmern bezüglichen Zacken sind in vielen Elektrodiagrammen von I. p. nicht zu sehen;

2. Atropin bringt, obwohl es die Frequenz steigert, ihn nicht zum Schwinden und Digitalis beeinflusst ihn günstig, insofern, als es die Frequenz herabsetzt.

Hering präcisirt seinen Standpunkt in der Frage nach dem Verhalten der Vorhöfe beim P. i. p. dahin, dass ihm von den drei Hypothesen — Stillstand, Flimmern, gleichzeitiges Schlagen mit den Kammern — die erstgenannte am besten gestützt zu sein, die zweitgenannte jedoch vorläufig mehr zu erklären scheint.

Vor wenigen Tagen erschien schliesslich eine vorläufige ganz kurze Mittheilung von Th. Lewis[2]) „Auricular fibrillation: a common clinical condition“.

L. hält das Vorhofflimmern für die Ursache der als P. i. p. gekennzeichneten klinisch beobachteten Unregelmässigkeit, ohne wesentlich neue Gründe hierfür anzuführen. Ausser auf die äussere Aehnlichkeit der klinischen Unregelmässigkeit mit der unregelmässigen Ventrikelthätigkeit bei Vorhofflimmern verweist er auf elektrocardiographische Untersuchungen und Venenpulsaufnahmen (ob eigene wird nicht gesagt) sowohl in klinischen Fällen als auch bei Vorhofflimmern im Thierexperiment.

Nach seiner Beobachtung verschwinden in Fällen von „paroxysmal auftretender Unregelmässigkeit“ die zahlreichen kleinen Wellen im Elektrocardiogramm, welche er auf ein Vorhofflimmern bezieht, sobald die Irregularität aufgehört hat.

Bezüglich des Venenpulses hebt er „the same nature“ der klinischen und experimentellen Curven hervor.

Aus der vorhergehenden Uebersicht der die Beziehungen des Vorhofflimmerns zum P. i. p. betreffenden Literatur geht hervor, dass eine der wesentlichsten Stützen jener Hypothese, welche den P. i. p. durch ein Flimmern der Vorhöfe erklären will, das Verhalten des Venenpulses bei Vorhofflimmern ist.

Ich habe bei Durchsicht der einschlägigen Literatur nur eine einzige

---

1) H. E. Hering, Ueber das Fehlen der Vorhofzacke im Elektrocardiogramm beim Irregularis perpetuus. Münch. med. Wochenschr. No. 48. 1909.

2) Th. Lewis, Auricular fibrillation: a common clinical condition. British med. Journal. Nov. 27th 1909.



Curve gefunden, welche das Verhalten des Venenpulses bei Flimmern der Vorhöfe wiedergiebt. Diese Curve ist enthalten in einer am 15. Juni 1907 im „Archiv intern. de physiologie“ erschienenen Mittheilung L. Fredericq's[1]): „La seconde ondulation positive du pouls veineux physiologique chez le chien“.

In der betreffenden Curve ist das Flimmern der Vorhöfe selbst nicht verzeichnet, sondern nur die Druckänderungen in der V. cava sup. bzw. im rechten Vorhofe und der Kammerdruck. Die Curve enthält nur zwei ganz kurze Aufnahmen; jede erstreckt sich nur über drei Kammerschläge.

Im Hinblick darauf, dass bisher ausser der eben erwähnten Curve, die wegen der Kürze der einzelnen Aufnahme als Beleg für das Verhalten des Venenpulses bei der durch Vorhofflimmern bedingten Unregelmässigkeit der Kammer nicht sehr in Betracht kommen, keine anderen Curven, die dieses Verhalten illustriren, vorliegen, erscheint es wünschenswerth, die Befunde, auf Grund derer Prof. Hering bereits in seiner im Sept. 1908 publicirten Mittheilung: „Ueber den Pulsus irregularis perpetuus“ auf die Aehnlichkeit, die zwischen dem Venenpuls bei der durch Vorhofflimmern bedingten Kammerirregularität und dem Venenpuls beim P. i. p. besteht, hinwies, an der Hand einiger Curven mitzutheilen.

Sämmtliche dieser Mittheilung beigefügten Figuren wurden bei ein und demselben Versuch gewonnen. Derselbe wurde an einem mittelgrossen curaresirten und künstlich ventilirten Hund gemacht, dessen Herz durch Spaltung des Sternums freigelegt worden war. Die Thätigkeit des rechten Vorhofes und der rechten Kammer wurden mittelst der Knoll-schen Suspensionsmethode verzeichnet; die Suspensionshäckchen staken im rechten Herzohr und in der rechten Kammerbasis.

Der Venenpuls wurde mittelst der Trichtermethode[2]) über der linken äusseren Iugularvene unmittelbar oberhalb der linken Clavicula aufgenommen. Es wurde also in diesem Versuche dieselbe Methode zur Verzeichnung des Venenpulses verwendet wie bei klinischen Venenpulsaufnahmen, so dass man die beim Thierexperiment gewonnenen Venencurven mit klinischen Curven unmittelbar vergleichen kann.

Während der Verzeichnung des Venenpulses war die künstliche Ventilation stets suspendirt.

Die gemeinsame Wurzel der rechten Carotis und rechten Subclavia wurde unterbunden, um zu vermeiden, dass mit dem Trichter ausser den venösen Pulsationen etwa noch unmittelbar arterielle aufgenommen werden.

Die linke Carotis war mit einem Hürthle'schen Tonometer verbunden.

Beide Vagi wurden vor dem Beginn des Versuches durchschnitten.

In Fig. 1a ist der Moment, in welchem das Flimmern der Vorhöfe einsetzte, graphisch festgehalten.

1) L. Fredericq, La seconde ondulation positive du pouls veineux physiologique chez le chien. Arch. internat. Vol. V. Fasc. 1. 15. Juni 1907.

2) s. J. Rihl, Ueber das Verhalten des Venenpulses unter normalen und pathologischen Bedingungen. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 6. 1909.



Das Flimmern trat hier nach Sistirung einer kurzdauernden faradischen Reizung des rechten peripheren Vagusstumpfes bei R A 0 auf.

Der Effect der Vagusreizung war zunächst ein sofort auftretender Stillstand des Vorhofes und der Kammer von etwa $1^1/_2$ Secunden Dauer, dem noch ein coordinirter Herzschlag folgte, nach welchem die Vorhöfe ins Flimmern geriethen.

Sogleich nach dem Auftreten des der längeren Pause folgenden Herzschlages war die Vagusreizung sistirt worden.

Das Flimmern der Vorhöfe wurde auch durch die unmittelbare Inspection festgestellt.

Die Erscheinung, dass nach Vagusreizung es gelegentlich zu einem Flimmern der Vorhöfe kommt, ist im Institute seit Knoll[1]) wohl bekannt, auch Cushny und Edmunds sahen nach Vagusreizung Flimmern auftreten, ebenso Winterberg[2]), der den Einfluss verschiedener Gifte auf diese Erscheinung studirte.

Während der Aufnahme von Fig. 1 wurde zimmerwarme physiologische Kochsalzlösung unter dem Drucke einer etwa 50 cm hohen Wassersäule in die V. jug. ext. sin. infundirt. Mit der Infusion war schon einige Secunden vor der Aufnahme begonnen worden.

Diese Infusion war vorgenommen worden, um durch die vermehrte Füllung des Herzens und der Gefässe eine Verstärkung der vorher sehr schwachen venösen Pulsationen zu erzielen.

Betrachtet man die Venenpulscurve in Fig. 1 während der regelmässigen Schlagfolge vor Beginn der Vaguswirkung, so lassen sich die einem Herzschlage entsprechenden Erhebungen auf Grund ihrer zeitlichen Beziehungen zum Carotispuls ohne Weiteres als Vorhofswelle (a); ferner als erste und zweite Kammerwelle (v_k und v_{s+d}) charakterisiren.

Der Beginn der v_k-Welle fällt hoch oben in den absteigenden Schenkel der vorangehenden a-Welle, der aufsteigende Schenkel von v_k ist nur im geringem Maasse ausgeprägt, ein Verhalten, auf das ich in meiner Mittheilung[3]): „Ueber das Verhalten des Venenpulses unter normalen und pathologischen Bedingungen“ bereits verwiesen habe.

Die v_{s+d}-Welle ist sehr mächtig entwickelt; der diastolische Abschnitt grenzt sich nicht sehr scharf ab. Die Grösse der v_{s+d}-Welle steht im Zusammenhang mit der Infusion: auf die Vergrösserung der v_{s+d}-Welle während Einfluss von physiologischer Kochsalzlösung habe ich gleichfalls in meiner eben citirten Mittheilung aufmerksam gemacht (S. 659).

Es sei bemerkt, dass man sich hier bei der Analyse des Venenpulses nur nach dem Carotispuls, nicht aber nach der Kammercurve

1) Knoll, Graphische Versuche an den vier Abtheilungen des Säugethierherzens. Sitzungsber. der Academie der Wissenschaften. 1895. Bd. III. Abth. 3. — Ueber die Wirkung des Herzvagus beim Warmblüter. Pflüger's Archiv. Bd. 67. S. 592, 594. 1897.

2) Winterberg, Studien über Herzflimmern. II. Mitth. Pflüger's Archiv. Bd. 122. S. 371.

3) J. Rihl, Ueber das Verhalten des Venenpulses unter normalen und pathologischen Bedingungen. Diese Zeitschr. Bd. 6. S. 652. 1909.



richten darf. Wie aus einer vergleichenden Ausmessung der Kammercurve einerseits und der Carotispulscurve andererseits hervorgeht, kann der Beginn des aufsteigenden Schenkels der Kammercurve hier nicht dem Beginn der Kammercontraction entsprechen, da jener nahezu gleichzeitig mit dem Beginn des Arterienpulses erfolgt.

Ich habe in meiner Arbeit: „Ueber das Verhalten des Venenpulses etc." darauf (S. 648) aufmerksam gemacht, dass es bei Anwendung der Suspensionsmethode zu einer Verspätung in der Wiedergabe des Beginnes der Kammercontraction „besonders leicht kommt, wenn der rechte Ventrikel, dessen Thätigkeit wir zu verzeichnen pflegen, stark angeschwollen ist."

Dieser Umstand kommt auch für den vorliegenden Fall in Betracht, in welchem der rechte Ventrikel in Folge der Infusion stark angeschwollen war.

Der Venenpuls, der zu dem nach dem langen Herzstillstand auftretenden Herzschlag gehört, unterscheidet sich von den venösen Pulsationen, die den diesem Stillstande vorausgehenden Herzschlägen entsprechen, scheinbar dadurch, dass in ihm die v_k-Welle fehlt. Bei genauer Betrachtung findet man jedoch, dass diese doch vorhanden ist, allerdings gerade nur angedeutet als eine kleine dem Gipfel der a-Welle unmittelbar aufsitzende Zacke.

Das nach Sistirung der Vagusreizung eingetretene Vorhofflimmern macht sich an der Suspensionscurve des Vorhofes dadurch kenntlich, dass letztere nunmehr eine ganz flach verlaufende unregelmässig gezackte Linie darstellt. Die Zacken sind nur zum geringen Theil durch das Flimmern der Vorhöfe bedingt. Wie man sich durch eine vergleichende Ausmessung der Vorhof- und Kammercurve überzeugen kann, entsprechen die deutlichen Einsenkungen der Vorhofcurve bei + Kammercontractionen und müssen demnach als Ausdruck einer durch die Kammercontraction dem Vorhof mitgetheilten Bewegung aufgefasst werden, was auch bei Stillstand der Vorhöfe und ausgedehntem Herzen vorkommt.

Aus dem Umstand, dass diese Einsenkungen dem Beginn des aufsteigenden Schenkels der Kammercurve vorangehen, kann man übrigens auch ersehen, dass letztere den Zeitpunkt des Beginnes der Kammercontraction nicht richtig wiedergiebt.

Mit dem Einsetzen des Vorhofflimmerns wird die Schlagfolge der Kammer unregelmässig. Bei oberflächlicher Betrachtung von Fig. 1 kann es vielleicht den Eindruck machen, als ob doch ein gewisser durch eine Anzahl gleich langer Perioden (x) angedeuteter Grundrhythmus vorhanden sei, der nur häufig durch vereinzelt oder gruppenweise auftretende vorzeitige Systolen, denen unter Umständen eine im Hinblick auf den scheinbaren Grundrhythmus verlängerte Periode folgt, unterbrochen wird.

Die genaue Ausmessung der Figur 1 zeigt jedoch, dass diese scheinbar gleich langen Perioden thatsächlich nicht ganz gleich lang sind und dass besonders lange Kammerperioden nicht nur nach vorzeitigen Systolen, sondern auch ganz unvermittelt auftreten. Diese Regellosigkeit ist an anderen Curven noch besser zu sehen, so ist z. B. in Fig. 2a das unvermittelte Auftreten einer besonders langen Periode (x') nach einer Periode,



die im Hinblick auf den etwa supponirten Grundrhythmus nicht als verkürzt zu bezeichnen wäre, sehr deutlich.

Es stimmt also der Charakter der während des Vorhofflimmerns zu beobachtenden Kammerirregularität vollständig mit der beim P. i. p. vorhandenen Kammerirregularität überein.

Was das Verhalten des Venenpulses während des Vorhofflimmerns und der durch dasselbe bedingten unregelmässigen Kammerschlagfolge anbelangt, so erkennt man schon bei oberflächlicher Betrachtung, dass die das Venenpulsbild beherrschenden Erhebungen der Kammerthätigkeit entsprechen.

Bei näherer Analyse des Venenpulses ergiebt sich, dass jede Kammercontraction an der Venenpulscurve zwei Wellen verursacht, die sich in Folge ihrer zeitlichen Beziehung zur Kammercontraction bzw. zum Arterienpuls als v_k- und v_{s+d}-Welle darstellen.

Die einzelnen v_k-Wellen sind von sehr verschiedener Grösse, die Grösse steht in keinem bestimmten Verhältniss zur Grösse der die betreffende v_k-Welle bedingenden Kammercontraction; vielfach entsprechen grossen Kammercontractionen kleine v_k-Wellen (z. B. bei a in Fig. 1 b) und grossen v_k-Wellen schwache Kammercontractionen (z. B. bei b in Fig. 1 b); doch sehen wir mitunter grossen v_k-Wellen auch grosse Kammercontractionen entsprechen (z. B. bei c in Fig. 1 b).

Es fällt auf, dass im Allgemeinen die v_k-Wellen um so grösser sind, je niedriger das Niveau der Venenpulscurve, von welchem aus sich die v_k-Wellen erheben.

Es steht demnach die Grösse der v_k-Wellen im Allgemeinen im umgekehrten Verhältniss zu der Grösse der Stauung im Zeitpunkte des Beginnes der Kammercontraction. Die Grösse der Stauung wiederum steht zumeist in einem geraden Verhältniss zur Länge der der v_k-Welle vorhergehenden Kammerperiode.

Der aufsteigende Schenkel der v_k-Welle ist an den während des Vorhofflimmerns gewonnenen Curven im Gegensatz zu seinem Verhalten in den während normaler Herzthätigkeit gezeichneten Curven deutlich ausgeprägt, was eine Folge des Fortfalles der bei regelmässiger Schlagfolge der v_k-Welle vorangehenden a-Welle ist.

Der absteigende Schenkel der v_k-Welle sinkt nicht so tief herab wie zur Zeit der regelmässigen Schlagfolge; ein Umstand, der wohl darauf zurückzuführen ist, dass bei regelmässiger Schlagfolge der Abfall der v_k-Welle durch die gleichzeitig stattfindende Vorhofdiastole unterstützt wurde.

Der absteigende Schenkel ist im Allgemeinen um so länger, je höher der aufsteigende ist; nur bei sehr vorzeitigen Kammercontractionen wird er durch die v_{s+d}-Welle frühzeitig unterbrochen, ja es kann sich unter Umständen die v_{s+d}-Welle auf die v_k-Welle aufsetzen (Fig. 1 b bei o).

Die v_{s+d}-Welle zeigt mehrere Einkerbungen, und es ist an einzelnen Stellen schwer zu entscheiden, welche von ihnen den Beginn des diastolischen Abschnittes anzeigt, da man sich in unserem Fall nur nach dem Arterienpuls, und nicht, wie ich schon bezüglich des Beginnes der Kammercontraction auseinander gesetzt habe, nach der in Bezug auf die

genauen zeitlichen Verhältnisse nicht einwandfreien Kammersuspensionscurve richten darf.

Das Vorhofflimmern an und für sich kommt in der Venenpulscurve kaum zum Ausdruck, ob man die kleinen Unebenheiten, die an derselben während längerer Kammerpausen auftreten, auf dasselbe beziehen kann, erscheint fraglich.

Aus der vorhergehenden Beschreibung des Venenpulses während Vorhofflimmern geht hervor, dass er einen ganz ähnlichen Charakter hat wie der Venenpuls beim P. i. p. Die Aehnlichkeit bezieht sich nicht nur darauf, dass sich der Venenpuls bei Vorhofflimmern und beim P. i. p. aus denselben Wellen, v_k und v_{s+d}, zusammensetzt, und dieselbe Welle, die a-Welle, fehlt, sondern erstreckt sich auch auf gewisse Details wie die von der Arterienpulsgrösse oft unabhängige Grössenänderung der v_k-Welle und die starke Verkürzung des absteigenden Schenkels derselben bei vorzeitigen Kammercontractionen, Erscheinungen, welche wir an Venenpulscurven von Fällen mit P. i. p. häufig zu beobachten Gelegenheit hatten, und welche ich in einer ausführlichen Mittheilung über den Venenpuls beim P. i. p. näher zu besprechen beabsichtige.

Ich möchte hier nur darauf hinweisen, dass die bei den genannten Erscheinungen auf Curven, die Prof. Hering[1]) in seiner bereits im Jahre 1906 erschienenen Mittheilung „Ueber die häufige Combination von Kammervenenpuls mit Pulsus irregularis perpetuus" veröffentlichte, deutlich zu sehen sind.

Die von der Arterienpulsgrösse unabhängige Grössenänderung der v_k-Welle sieht man in Fig. 2, die starke Verkürzung bzw. das Fehlen des absteigenden Schenkels derselben in Fig. 1 der oben citirten Mittheilung.

(Die v_k-Welle ist in den beiden Figuren den damaligen Anschauungen entsprechend mit v_p bezeichnet.)

Nach der ausführlichen Erörterung, die ich an die Beschreibung der Fig. 1 angeschlossen habe, brauche ich der Fig. 2 nicht viel hinzuzufügen.

Vor Aufnahme von Fig. 2 wurde der Zufluss von physiologischer Kochsalzlösung in das Venensystem abgestellt: es waren aus der Druckflasche etwa 250 ccm abgeflossen. Fig. 2 zeigt, dass der Venenpuls nach Abstellung des Zuflusses denselben Charakter beibehält wie vorher.

Stellenweise wie z. B. am Ende von Fig. 2a zeigt die Unregelmässigkeit einen alternansähnlichen Typus oder, wie z. B. am Ende von Fig. 2b den Typus einer continuirlichen Bigeminie. Auch in Fällen von P. i. p. konnten wir sehen, dass vorübergehend der Typus eines Alternans oder einer continuirlichen Bigeminie bestand.

So gross auch die Aehnlichkeit des Venenpulses bei Vorhofflimmern mit dem Venenpuls beim P. i. p. ist, so kann dieser dennoch keine ausschlaggebende Bedeutung für die Entscheidung der Frage, ob beim P. i. p. der Vorhof flimmert oder stillsteht, beigemessen werden, da nach unseren experimentellen Untersuchungen das Fehlen der Vorhofwelle bzw. das

1) H. E. Hering, Ueber die häufige Combination von Kammervenenpuls mit Pulsus irregularis perpetuus. Deutsche med. Wochenschr. No. 6. 1906.



ausschliessliche Vorhandensein der der Kammerthätigkeit entsprechenden Wellen des Venenpulses, welches wir als hauptsächlichste Erscheinung des Venenpulses bei Vorhofflimmern kennen gelernt haben, sowohl bei Flimmern als bei Stillstand, als auch bei Asthenie der Vorhöfe vorkommt.

Aus dem Umstande, dass wir im Venenpuls bei Vorhofflimmern keine mit Sicherheit auf das Vorhofflimmern an und für sich zu beziehenden Aenderungen des Venenpulses bis jetzt beobachten konnten, möchten wir nicht den Schluss ziehen, dass solche überhaupt nicht vorkommen. Es scheint uns nicht unmöglich, dass unter gewissen Bedingungen, so bei grobschlägigem Vorhofflimmern grosser Herzen ein derartiger unmittelbarer Effect des Flimmerns auf den Venenpuls sich nachweisen liesse, insbesondere dann, wenn entsprechend lange Pausen zwischen den Kammerschlägen vorhanden sind, so dass die durch das Vorhofflimmern bedingten Aenderungen des Venenpulses unbeeinflusst durch die der Kammerthätigkeit entsprechenden Wellen zum Ausdruck kommen könnten.

Es erscheint uns deshalb die Frage, ob man gewisse beim P. i. p. während langer Kammerperioden beobachtete Wellen des Venenpulses als Effect eines Vorhofflimmerns auffassen dürfe, wohl discutabel, wovon eine nächste Mittheilung handeln soll.

Erklärung der Figuren auf Tafel XXIV.

A = Vorhof, V = Kammer (beide mittelst Suspensionsmethode verzeichnet), C = Carotis (mit Hürthle'schem Tonometer), J = Venenpuls (mit Trichter aufgenommen).

a = Vorhof-, v_k = Kammerklappen, v_s = Kammerstauungs-, v_d = kammerdiastolische Welle.

Fig. 1a wurde unmittelbar nach Fig. 1b,

Fig. 2a „ „ „ Fig. 2b gewonnen.

Sämmtliche Curven sind von links nach rechts zu lesen. Die Zeit ist in Secunden angegeben.



XLVII.

Aus dem Institut für experimentelle Pathologie in Wien
(Vorstand: Hofrath Prof. Dr. Richard Paltauf).

Ueber experimentelle Fettembolie.

Von

Dr. **Ernst Fuchsig**, Primararzt in Schärding a. Inn.

Angeregt durch die Beobachtung eines tödtlich verlaufenen Falles von Fettembolie[1]) habe ich als Assistent der chirurgischen Abtheilung des Kaiser Franz Josefspitals in Wien im Jahre 1902 begonnen, mich auf experimentellem Wege über das Wesen dieser häufigen Verletzungscomplication zu orientiren und die Formen des fettembolischen Todes zu studiren. Im Nachstehenden ist die Literatur nur soweit berücksichtigt, als experimentelle Arbeiten vorliegen.

Im Jahre 1862 haben Zenker[2]) und Wagner[3]) auf die Thatsache, dass es nach Knochenbrüchen zur Aufnahme von Fett ins Blut kommt, ja, dass die Individuen in Folge dieser Complication sogar zu Grunde gehen können, aufmerksam gemacht und diesen Vorgang als Fettembolie bezeichnet.

Die erste experimentelle Arbeit über das Wesen des Processes entstammt der Feder Bergmann's[4]). Er experimentirte an Katzen, denen er Schweinefett intravenös injicirte. Er constatirte die darauf folgende Ueberflutung des Kreislaufes mit Fetttropfen, welche er in den Gefässen der Lunge, Leber, Niere etc. nachweisen konnte. Er wusste also bereits, dass das Fett die Lungencapillaren passirt und zum Theile durch die Nieren ausgeschieden wird.

Später folgt F. Busch[5]) mit seinen einschlägigen Experimenten. Er zerstörte das Knochenmark der Versuchsthiere und fand hierauf Fettembolien in den Lungen, die aber keineswegs von entzündlichen Erscheinungen begleitet waren, wie Wagner vorher angenommen hatte,

---

1) Ueber traumatische Lipaemie. Zeitschr. f. Heilkunde. 1902. H. III.

2) Zenker, Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie der Lunge. Dresden 1862. S. 31.

3) E. Wagner, Die Capillarembolie mit flüssigem Fett etc. Arch. f. Heilk. 1862.

4) Bergmann, Ein Fall tödtlicher Fettembolie. Berliner klin. Wochenschrift. 1873. No. 33.

5) F. Busch, Ueber Fettembolie. Virchow's Archiv. Bd. XXXV. 1866.



der das im Blute kreisende Fett als eine der Ursachen der Pyämie ansprechen wollte.

Czerny[1]) versuchte ebenfalls intravenöse Oelinjectionen beim Thiere, constatirte, dass die Oeltropfen die Lungen passiren und in den grossen Kreislauf gelangen können, fand aber entgegen seiner Beobachtung beim Menschen, bei welchem er Temperaturen bis 39,7° feststellte, stets Temperaturerniedrigungen bis 32,5° im Rectum.

Alle diese Autoren hatten entweder durch Zerstörung des Knochenmarkes oder durch directe intravenöse Injectionen eine experimentelle Lipämie erzeugt, bis dann F. Flournoy[2]) unter der Aegide Recklinghausen's fand, dass auch bei den verschiedensten Weichtheilquetschungen Fett ins Blut gelange und proportional der aufgenommenen Menge Erscheinungen mache.

Dieser Ansicht pflichtete später Ribbert[3]) bei. Am meisten beschäftigte sich mit der experimentellen Seite der Frage nach dem Wesen der Fettembolie Scriba[4]). Er machte sich zur Aufgabe, das Schicksal des kreisenden Fettes und die dadurch bedingten Erscheinungen zu studiren. An der Zunge des Frosches sah er nach Oelinjectionen in die Blutbahn das Kreisen der Fetttropfen in den Gefässen, beobachtete die verschiedenen Hindernisse der Fortbewegung und sah auch, dass die Oeltropfen bei entsprechendem Verhältnis von Tropfen- und Lumenquerschnitt die Capillaren der Lunge passiren und in den grossen Kreislauf gelangen. Auf Grund seiner experimentellen Studien kam Scriba zu dem Schlusse, dass in der Mehrzahl der Fälle die Tödtung des Versuchsthieres „durch massenhafte Embolien des Gehirnes und Rückenmarkes eintritt, und zwar durch die hierdurch bedingte arterielle Anämie und die resultirenden Ernährungsstörungen". Nie sah er angeblich die Thiere an Lungenoedem zu Grunde gehen.

Eine sehr interessante, weil grosszügige und ergebnissreiche Arbeit hat Wiener[5]) geliefert.

Er injicirte den Versuchsthieren Fett ins Peritoneum, die Pleura subcutan, intravenös und machte als Erster auch intraarterielle Injectionen (Carotis, herzwärts).

Seine Schlussfolgerungen lauten folgendermaassen:

„Ausser von den Blutgefässen wird das Fett auch von selbst intakten Lymphgefässen resorbirt und weiter befördert; die Einschaltung der Lymphdrüsen ist nicht im Stande, das Zustandekommen von Fettembolien zu verhindern."

1) Czerny, Ueber die klinische Bedeutung der Fettembolie. Berl. klin. Wochenschrift. 1875. No. 44.

2) F. Flournoy, Contribution à l'étude de l'embolie graisseuse. Thèse. Strasbourg. 1878.

3) Ribbert, Ueber Fettembolie. Correspondenzbl. f. Schweizer Aerzte. 1894.

4) Scriba, Untersuchungen über die Fettembolie. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1880. Bd. XII.

5) Wiener, Wesen und Schicksal der Fettembolie. Arch. f. experim. Pathol. Bd. XI. S. 275.



„Die Fettembolie ist in weitaus den meisten Fällen ein völlig unschädlicher Process; sie kann zwar in den hochgradigsten, immerhin verhältnissmässig seltenen Fällen zum Tode führen, hat aber in der grossen Mehrzahl der Fälle entweder gar keine oder nur bedeutungslose, aus dem mechanischen Effecte der Gefässverstopfung resultirende Veränderungen, keineswegs aber entzündliche Vorgänge im Gefolge.“

Eine Arbeit von Beneke[1]) befasst sich mit der Frage der Resorption des auf traumatischem oder künstlichem Wege ins Blut gelangten Fettes. Er erzeugte künstliche Fettembolie durch Zertrümmerung von Knochenmark, sowie durch Injection verschiedener Fette in die Schenkel-, Hals- oder Ohrvene von Kaninchen. Seine Untersuchungen erstreckten sich hauptsächlich auf Fettembolien in den Lungengefässen und er kam zu dem Schlusse, dass das Fett zum geringeren Theile durch die verseifende Wirkung des Blutes in diesem gelöst, zum grösseren Theile jedoch durch active Thätigkeit sich anlagernder Wanderzellen resorbirt werde. Weniger beschäftigte er sich mit den mechanischen Vorgängen bei der Embolisirung der Lungengefässe; er fand eine Abhängigkeit der Lage der Emboli von ihrer Menge und erklärt dies damit, dass der Blutdruck nicht ausreiche, um die grossen, stark cohärenten Fetttropfen in die engen Capillaren zu pressen; erst bei Verstopfung zahlreicher Lumina scheint er sich zu der hierzu erforderlichen Höhe zu steigern. Wuttig[2]), der an diese Arbeit anknüpft, hat experimentelle Untersuchungen über Fettaufnahme und Fettablagerung angestellt. Er injicirte 2500—3500 g schweren Kaninchen 2 ccm Oel in die Mesenterialvene und tödtete die Thiere nach 5 bis 12 Tagen durch Nackenschlag. Die Oeltropfen fanden sich in den mittleren und kleineren Pfortaderästen sowie in den Capillaren. Je weniger Embolien vorhanden waren und mit je geringerem Druck das Oel injicirt worden war, in desto grösseren Gefässen lagen die Emboli. Diese Beobachtung deckt sich mit der von Beneke mitgetheilten. Ausgedehnte Untersuchungen stellte er an bezüglich der Art der Resorption der Fettemboli und fand, dass sie je nach ihrem Gehalte an freien Fettsäuren das Gefässendothel weniger oder mehr zu Wucherungen anregen, dass diese Zellwucherungen in die Fettemboli eindringen und so deren Resorption einleiten, welche fortgesetzt wird durch die verseifende Blutwirkung. Es kommt zur Zerklüftung, Schollenbildung und Abspaltung kleiner Fetttröpfchen vom Embolus, welche vom Blutstrome fortgerissen werden. Dieser Vorgang führt zur allgemeinen Lipaemie. Wuttig stellt folgenden Schlusssatz auf: „Die Folge der Fettembolie ist in jedem Falle eine Lipaemie, die dadurch zu Stande kommt, dass sich unter theilweiser Verseifung kleine Fetttröpfchen vom Embolus loslösen und vom Blutstrome aufgenommen werden. Die Resorption des Fettes innerhalb des Organismus geschieht also in erster Linie auf chemisch-physikalischem Wege durch Verseifung und Emulsionsbildung.“

1) Beneke, Die Fettresorption bei natürlicher und künstlicher Fettembolie und verwandten Zuständen. Ziegler's Beiträge. Bd. 22.

2) Ziegler's Beiträge. Bd. 37. II.



Sohin war durch die Experimentatoren festgestellt, dass Fett bei Knochen- und Weichtheilverletzungen resp. starken Quetschungen in die selbst unverletzten Lymphgefässe gelangen kann, dass es die Lymphdrüsen passirt und so oder durch verletzte Venen in den Blutkreislauf gelangt, dass es von den serösen Häuten resorbirt wird und dass es die Lungencapillaren passiren kann und zum Theile durch die Nieren ausgeschieden wird. Die schädigende Wirkung sehen die Autoren in der durch die Fetttropfen bedingten Circulationsstörung, die als Fettembolie der Lunge schon so gross sein kann, dass sie zu Lungenoedem und zum Tode führt. Scriba wieder leugnet die Möglichkeit, dass Fettembolie zu Lungenoedem führe und behauptet, dass in den seltenen Fällen, in welchen der Tod eintritt, dieser die Folge der massenhaften Fettembolien im Gehirne und Rückenmarke sei. Wiener dagegen sah Versuchsthiere bei hochgradigen Fettembolien der Lunge an Lungenoedem zu Grunde gehen. Wenn F. Busch dem Oele auch eine entzündungserregende Wirkung zusprach, so muss das als ein mit den damaligen mangelhaften bakteriologischen Kenntnissen zu entschuldigender Irrthum bezeichnet werden. Keiner der Nachprüfer konnte Aehnliches beobachten. Wohl aber ist durch Wuttig der chemische Reiz der Oelemboli, welcher zur Wucherung des betheiligten Gefässendothels führt, festgestellt worden.

Meine ersten Versuche hatten den Zweck, mich im Allgemeinen über die fettembolischen Vorgänge zu orientiren. Nachher regte die Meinungsverschiedenheit über die Art des Todes bei Fettembolie das Studium der Wirkung der Fettembolie auf die lebenswichtigen Organe an.

Die Thierversuche wurden zum grössten Theil in dem Institute für experimentelle Pathologie des Herrn Hofrathes Prof. Paltauf in Wien ausgeführt. Es sei mir gestattet, Herrn Prof. Paltauf für die gütige Erlaubniss zur Benutzung der Institutseinrichtungen für meine Versuche und den Herren Professor Biedl und Privatdocent Dr. Rothberger, welche jederzeit mit Rath und That hilfbereit waren, meinen wärmsten Dank auszusprechen.

Als Versuchsthiere dienten Frösche, Kaninchen und Katzen. Zur Injection wurde der Einfachheit wegen reines Olivenöl als solches oder in Emulsion verwendet.

Versuchsprotokolle.

I. Versuch. Curarisirter Frosch. Blosslegung des Herzens. Injection von 0,2 ccm Oel in die vordere Bauchvene; man sieht am blossgelegten Herzen die Fettsäule aus der Vene in das rechte Herz eindringen; dabei keine Alteration des Herzschlages, leichte Blähung des rechten Ventrikels. Eröffnung der Bauchhöhle, Verlagerung des Netzes und Beobachtung der Netzcapillaren unter dem Mikroskope. Man sieht nach einiger Zeit die Fetttropfen in den Capillaren kreisen, an den Theilungsstellen der Gefässe Halt machen und entweder stecken bleiben oder zertheilt weiter getrieben werden.

II. Versuch. Injection von 0,2 ccm Oel in Bauchvene des curarisirten Frosches. Eröffnung des Brustraumes, am Herzen und in den Capillaren der unter dem Mikroskope beobachteten Lunge dasselbe Spiel der Fetttropfen wie in Fall I.

III. Versuch. Kaninchen, 1000 g Körpergewicht. Injection von 1 ccm Oel in die linke Ohrvene. Das Thier bleibt, gut beobachtet, ohne Störung.



IV. Versuch. Kaninchen, 900 g. Injection von 1 ccm Oel in die Ohrvene. Kurz darauf leichte Dyspnoe, seither reactionslos.

V. Versuch. Kaninchen, 975 g. Injection von 1 ccm Oel in die Jugularvene, herzwärts, in ganz oberflächlicher Aethernarkose; schon während der langsamen Injection wird die Athmung schlecht, kurze Zuckungen des ganzen Körpers, Athmung nach 5' aussetzend bei noch kräftigem Herzschlag, Athmung beginnt kurz darauf wieder, doch sehr verlangsamt, nach $^1/_4$ h Tod ohne Krämpfe. Sectionsbefund: Lungen anämisch collabirt, linkes Herz contract, rechtes schlaff, Kammer und Herzrohr von einem Gerinnsel ganz erfüllt, zahlreiche Fetttropfen im Blute zu sehen. Mikroskopisch in den Capillaren sämmtlicher Organe Oel nachzuweisen.

VI. Versuch. Kaninchen, 950 g. Injection von 1 ccm Oel in Ohrvene. Keine Reaction. 24 h später durch Nackenschlag getödtet. Section ergiebt: Gehirn blutarm, Herz normal, im Herzbeutel etwas Flüssigkeit, im Blute freie Fetttropfen.

VII. Versuch. 900 g schweres Kaninchen. Injection von 0,5 ccm Ol. oliv. in die Jugularvene, keine Erscheinungen. Drei Wochen später Injection von 1 ccm in Ohrvene, keine Erscheinungen, 5' später noch 1 ccm Oel; Auftreten von Zuckungen, 10' später Tod. Im Herzblut viel Fetttropfen, rechtes Herz gebläht, linkes contract. Lungen fast ganz blutleer.

VIII. Versuch. Kaninchen, 850 g. Injection von 0,5 ccm Oel in Emulsion in Jugularvene, keine Erscheinungen, 10' später Injection von 1 ccm Emulsion, sofortiges Auftreten allgemeiner Krämpfe, Tod nach wenigen Minuten. Section: Rechtes Herz gebläht, bluterfüllt, linkes contract. Im Herzbeutel geringe Serummenge. Die Gehirnblutleiter strotzend gefüllt. Lungen weiss, fast blutleer. Im Blute, aus einem Hirnsinus entnommen, reichlich Fetttröpfchen.

IX. Versuch. Kaninchen, 1800 g. Injection von 2 ccm Oel in die Ohrvene, der 2. ccm 10' nach dem ersten. Ziemliche Dyspnoe, die aber nach wenigen Minuten schwindet; im Blute aus dem Ohre der anderen Seite reichlich Fetttropfen. Das Thier beruhigt sich bald. Am nächsten Tage 1 ccm in die Ohrvene, hochgradige Dyspnoe, mehrmalige Krämpfe, Tod.

Sofortige Section: Gehirn wenig bluthaltig, Herz rechts gebläht, links contract, Lungen hyperämisch, Blutungen unter der Pleura.

X. Versuch. Kaninchen, 1200 g. Narkose, künstliche Athmung, Blutdruck und Athmung wird am Kymographen geschrieben. Injection von 1 ccm Oel in die Jugularvene; Dyspnoe, Blutdrucksteigerung, Rückgang der einige Secunden währenden Erscheinungen; das Thier erholt sich. Nach etwa 10' Injection weiterer 0,5 ccm Oel. Auftreten von Krämpfen, Absinken des Blutdruckes bis zur Abscissenachse, agonaler Athmungstypus. Tod.

Section: Rechtes Herz stark gebläht; Lunge weiss, blutleer: massenhaft Oel in den Capillaren der Lungen.

XI. Versuch. Kaninchen, 800 g. Es wird sogleich Athmung und Blutdruck am Kymographen geschrieben. Injection von 1 ccm Oel in die Jugularvene. Anfangs keine besonderen Erscheinungen, dann Auftreten eines Erstickungsanfalles, in dem das Thier eingeht.

Eröffnung des vorderen Mediastinums. Befund wie in X.

XII. Versuch. Kaninchen, 3000 g schwer. An fünf einander folgenden Tagen wird je 1 ccm Oel in die Ohrvene eingespritzt ohne sofortige oder später auftretende Erscheinungen.

XIII. Versuch. Kaninchen, 800 g. Injection von 0,75 ccm Oel in die Jugularis, Nadel bis in die Hohlvene vorgeschoben, rasche Injection.: Sofort starke Dyspnoe, Pulsbeschleunigung, Beides geht nach kaum 10' zurück, hierauf weitere Injection von 1 ccm in Jugularis, die gleichen Erscheinungen, das Thier erholt sich wieder, geht aber 4 h später unter Krämpfen zu Grunde.

XIV. Versuch. Kaninchen, 1000 g. Injection von 3 ccm Oel in Jugularis, nach wenigen Secunden Dyspnoe, Krämpfe, Exitus.

Sectionsbefund: Rechtes Herz gebläht, linkes Herz contrahirt, Lungen weiss. Mit Daddi's Farbstoff Sudan III gefärbte Gefrierschnitte der Lungen zeigen in den Capillaren massenhaft Oel in Tropfen oder Cylinderform, fast alles Blut aus dem Organe herausgedrängt. In der Medulla oblongata nur vereinzelte Oelsäulen in den Gefässen.

XV. Versuch. Kaninchen, 1500g. Injection von 3 ccm Oel in die Vena femoralis, gar keine Erscheinungen, weder gleich, noch später. Tödtung durch Chloroform.

In der Lunge und im Herzmuskel reichliche Oelmengen. Im Gehirn kein Oel zu finden.

XVI. Versuch. Kaninchen, 1000 g, curarisirt, künstliche Athmung, Druckschreibung, Freilegung des Herzens.

Injection von 1 ccm Oel in die Jugularvene. Nach wenigen Secunden sichtbare Blähung des rechten Ventrikels und Vorhofes. Dabei Blutdrucksteigerung. Blähung geht dann etwas zurück, um dann unter allmählichem Absinken des Druckes wieder zuzunehmen. Tod.

Section: Enorme Blutüberfüllung in den Abdominalvenen. Lungen noch bluthaltig, doch weisser als normal. Venöse Hyperämie des Gehirnes.

XVII. Versuch. Kaninchen, 1200g. Aethernarkose, Druckschreibung aus Carotis, Tracheotomie, Blosslegung des Herzens ohne Pleuraverletzung beim spontan athmenden Thiere. Injection von 0,25 ccm Oel in Jugularis, ganz geringe Blähung des rechten Herzens, die bald zurückgeht. Injection weiterer 0,5 ccm Oel, Blähung des rechten Herzens, Drucksteigerung. Einleitung der künstlichen Athmung. Die Blähung geht zurück, bald tritt sie aber trotz künstlicher Athmung wieder auf und wird sehr bedeutend. Herzflimmern. Tod. Verdacht, dass centraler Tod eintrat, gewiss aber kein Lungenembolietod.

Section ergiebt keine Beweise für Tod durch Lungenembolie. In Gehirnschnitten ziemliche Fettmengen.

XVIII. Versuch. Kaninchen, 1150 g, künstliche Athmung, Druckschreibung, Blosslegung des Herzens. Injection von 1 ccm Oel in mittlerer Geschwindigkeit in die Jugularvene. Während und nach der Injection am Herzen fast gar keine Veränderungen, höchstens leichte Cyanose des Herzmuskels; der Druck etwas abgesunken, bald wieder angestiegen, hält sich auf guter Höhe. Nach 2—3' plötzlicher Druckabfall und mächtige Erweiterung des rechten Herzens mit dunkelvenöser Verfärbung. Man sieht im rechten Herzen durch den gedehnten Muskel bis hirsekorngrosse Oeltropfen; Krämpfe, Flimmern des Herzens, unterbrochen von einzelnen unregelmässigen Schlägen. Herzstillstand.

In allen Organen, namentlich Lunge, Herz und Gehirn reichliche Fetttropfen.

XIX. Versuch. Kaninchen, 1000 g. Injection von 1 ccm Oel in die rechte Carotis, hirnwärts gerichtete Nadel, keine sofortige Reaction, Tod 2h nach der Injection unter Krämpfen.

XX. Versuch. Kaninchen, 900 g. Injection von 0,5 ccm Oel in Emulsion in die rechte Carotis kopfwärts, doppelte Ligatur derselben. Sopor, Streckkrämpfe, das Thier wirft sich mehrmals um die Längsachse; im Käfig liegt dann das Thier mit krampfhaft von sich gestreckten Beinen, nach rückwärts gebogenem Halse und verendet 1 h post inj.

XXI. Versuch. Kaninchen, 900 g. Injection von 1 ccm Oel in die Carotis, Schreibung von Athmung und Druck aus der anderen Carotis. Keine Erscheinungen, nach 10 Minuten abermals 1 ccm Oel in die Carotis, hierauf noch 1 ccm Oel in die Carotis Athmung, aussetzend bei Weiterschlagen des Herzens; Athmung setzt kurz wieder ein, um bald gänzlich zu sistiren. Bald auch Herzstillstand.



XXII. Versuch. Kaninchen, 1000 g. Narkose, Blosslegung des Herzens, Athmung und Druck geschrieben. Injection von 0,3 ccm Oel in Carotis hirnwärts. Nach 5 Secunden colossale Blähung des linken Herzens, rechtes Herz ganz klein, schlägt lebhaft. Künstliche Athmung, Drucksteigerung, Erscheinung geht vorüber. Injection von 0,7 ccm, Blähung jetzt des rechten Herzens, wie gewöhnlich, geht auch vorüber. Noch weitere Injectionen von zweimal 0,5 ccm in Intervallen von 5′, immer Blähung des rechten Herzens und allmähliches Absinken des Druckes. Tod.

Section: Rechtes Herz strotzend gefüllt, enthält feinste Fetttröpfchen.

Die Lungen gesprenkelt, nicht so blutarm wie bei Jugularisinjectionen, deutlichste Zeichnung der pleuralen Lymphgefässe.

XXIII. Versuch. Kaninchen, 2100 g. Blutdruck geschrieben, künstliche Athmung, Nervi vagi durchschnitten. Blosslegung des Herzens. Injection von 1 ccm in Carotis hirnwärts; nach wenigen Secunden starke Dilatation links mit enormer Drucksteigerung, rechtes Herz ganz klein, Krämpfe. Das linke Herz contrahirt sich viel weniger, dabei ganz regulärer Puls. Allmähliches Abnehmen der Blähung links, kräftigeres Schlagen des linken Vorhofes mit Absinken des Druckes (Gefässschwankungen!).

Nach Injection von wieder 1 ccm keine sichtbaren Veränderungen. Abermals Injection von 1 ccm, keine Veränderungen, nur Absinken des Druckes.

Hierauf Injection von 1 ccm in die Jugularis, sofortige Blähung rechts mit Absinken des Druckes auf Null, linkes Herz ganz klein. In allen Organen reichlich Fetttropfen.

XXIV. Versuch. Kaninchen, 2300 g. Druckschreibung, künstliche Athmung, Freilegen des Herzens. Injection von 1 ccm in die Carotis hirnwärts, mässige Blähung des rechten Herzens, Krämpfe, irregulärer Puls, allmähliches Erholen. Nochmals 1 ccm und wieder 1 ccm Oel ohne sichtbaren Veränderungen. Auf die vierte Injection von 1 ccm Oel starke Krämpfe, Blähung des rechten Herzens, Druckschwankungen, Thier erholt sich wieder. Nach Injection des fünften ccm Oel enorme Blähung rechts, Absinken des Druckes bis zur Abscissenachse, Tod.

Keine Organuntersuchung ausgeführt.

XXV. Versuch. Kaninchen, 800 g. Druck geschrieben, Blosslegung des Herzens. In die Carotis hirnwärts wird injicirt:

1. $^1/_2$ ccm Oel, Krämpfe, keine Erscheinungen am Herzen ausser Beschleunigung der Herzaction, welche wieder zurückgeht;

2. 0,5 ccm Oel, dieselben Erscheinungen und Rückkehr zur Norm;

3. 1 ccm, rasches Auftreten von Krämpfen, allmähliche Blähung des rechten Herzens, Tod.

XXVI. Versuch. Kaninchen, 900 g. Präparation der rechten Arteria vertebralis nach doppelter Ligatur der Subclavia rechts und links von der Abgangsstelle; Einbinden der Injectionscanüle in die Subclavia zwischen den Ligaturen. Injection von 0,3 ccm Oel. Gleich nach der Injection plötzliches Druckabsinken, Tod.

In den Capillaren der Medulla oblongata reichlich Fetttropfen, auch in den Lungen.

Die Versuche an den Fröschen zeigten, wie das in die vordere Bauchvene eingespritzte Oel ins rechte Herz gelangt und Blähung des rechten Herzens bedingt, ohne dass dabei eine Alteration der Schlagfolge zu beobachten gewesen wäre. Die Beobachtung der Lungen- und Netzcapillaren unter dem Mikroskope liess das Verhalten der Oeltropfen in den Capillaren erkennen. Dieselben trieben, theils in Säulen verschiedener Längen, theils als einzelne verschieden grosse Tropfen isolirt, in den Gefässen. An den Theilungsstellen blieben sie stecken, verlegten auf diese Weise entweder ganz oder theilweise die Lumina der abgehenden Aeste, so, dass hinter ihnen eine Stauung und in letzter Linie Stase sich geltend



machte. Ab und zu sah man auch die Tropfen sich theilen und weiter treiben.

Daraus ergiebt sich, dass ins Blut gelangtes flüssiges Fett mechanisch eine Circulationsstörung bedingt, deren Grösse im Verhältniss zur Menge des eingebrachten Fettes ist. Diese Thatsache, die ja schon bekannt war und nur allzu naheliegend ist, ergaben auch die Versuche an Kaninchen, denen Oel in die Ohrvene oder Jugularvene eingespritzt wurde. Die Erscheinungen differirten aber je nach der Menge des eingespritzten Oeles bei gleichbleibender Grösse des Versuchsthieres, je nach der Entfernung der Injectionsstelle vom Herzen und je nach der Raschheit der Injection. Dabei blieb es gleich, ob Oel als solches oder in Emulsion injicirt wurde. Je grösser die Menge des eingespritzten Oeles, je rascher die Injection erfolgte und je näher die Vene, in die injicirt wurde, dem Herzen war, desto heftiger war die Dyspnoe.

So waren die Erscheinungen bei den Injectionen in die Schenkelvene am geringsten und im Gehirne fand sich in den Capillaren kein Oel, wohl aber solches reichlich in den Lungengefässen. Relativ grosse Oelmengen wurden auch von der Ohrvene aus vertragen, so machte 1 ccm bei einem 1000 g schweren Thiere (IV. u. VI.) fast gar keine Erscheinungen, während die gleiche Oelmenge, in die Jugularvene eingespritzt, ein 975 g schweres Thier (V) trotz langsamer Injection tödtete.

Hatte das Thier die erste Injection überlebt und wurde nach Stunden bis zu einem Tage später eine zweite Injection in gleicher Menge nachgeschickt, so trat unter dyspnoischen Erscheinungen und Krämpfen der Tod ein, ein Beweis, dass in der Lunge ein Theil der Capillaren noch von der ersten Injection überfüllt waren. Die Summirung der Circulationshindernisse führte dann zur Athmungsbehinderung.

In keinem Falle ergab die Section Lungenoedem als Todesursache. Die Lungen waren regelmässig fast weiss, das Oel hatte das Blut aus der Lunge fast völlig verdrängt. Wiener's Ansicht, im Gefolge der Fettembolie zuweilen auftretendes allgemeines Lungenoedem wäre in solchen Fällen als Todesursache anzusprechen, kann ich sonach nicht bestätigen. In den Fällen, in welchen die Thiere rasch zu Grunde gingen, war der Tod ein asphyktischer (XIV). Dies immer in den Fällen, in welchen relativ grosse Mengen Oel rasch in die Jugularis injicirt wurden. Die plötzliche Verlegung eines grossen Theiles des Gesammtquerschnittes der Lungencapillaren durch das hineingetriebene Oel führte zu einer colossalen Rückstauung des Blutes, enormen Blähung des rechten Ventrikels, zu allgemeinen Erstickungskrämpfen und zu raschem Tode. Wurde nur 1 ccm Oel in die Jugularis beim ersten Versuche eingespritzt, so gelang es dem Herzen, die Oelmassen grösstentheils durch die Lungen durchzupressen, das Thier überlebte den Erstickungsanfall und erholte sich. Im Versuche V überwand das Thier die Dyspnoe, ging aber $^1/_4$ h später, ohne besondere Erscheinungen zu bieten, ein. Hier fanden sich in den Gehirncapillaren reichliche Oelmengen; es ist anzunehmen, dass der Tod ein cerebraler war. Ein solcher war auch anzunehmen bei den Versuchsthieren, welche die erste Injection überlebten und denen einige Minuten später geringe Oelmengen (0,5—1 ccm) in die Jugularis injicirt



wurden. Die folgende Dyspnoe wurde überwunden, d. h. das Oel wurde wiederum grösstentheils durch die Lungencapillaren hindurch gepresst und führte einige Minuten bis zu 4 Stunden später durch Embolisirung der Capillaren in der Medulla oblongata zur centralen Herz- oder Athmungslähmung (VII, VIII, XVII).

Um die unmittelbaren Folgen der Oelinjectionen in die Jugularis am Herzen beobachten zu können, wurde am curarisirten Thiere bei künstlicher Athmung das Herz freigelegt. Mit dem Momente des Eindringens der Oelmassen in den Lungenkreislauf trat regelmässig eine je nach der injicirten Oelmenge und der Raschheit der Injection stärkere oder schwächere Blähung des rechten Vorhofes und der rechten Herzkammer auf. War die injicirte Oeldosis tödtlich, blieb die Blähung bis zu Ende bestehen. Während das rechte Herz sich unregelmässig contrahirte, blieb die Schlagfolge des linken Herzens zunächst unbeeinflusst. Später traten einzelne unregelmässige Contractionen und schliesslich häufig Flimmern des ganzen Herzens auf.

Auch bei nicht tödtlicher Oeldosis war die Blähung des rechten Herzens anfänglich sehr stark, ging jedoch allmählich zurück und die Schlagfolge wurde wieder synchron mit der des linken Herzens. Regelmässig ging mit der Blähung des rechten Herzens eine Blutdrucksteigerung einher. In den Versuchen X, XVI und XVIII, in welchen die Versuchstiere die erste Injection überlebten, kam es in der Folge zu einem plötzlichen Blutdruckabfall bei gleichzeitiger enormer Blutüberfüllung der Bauchorgane. Diese Beobachtung legt die Annahme einer centralen Vasomotorenlähmung nahe (XVI).

Was die mikroskopischen Befunde der in den wichtigeren Versuchen immer untersuchten Organe anlangt, wurde bei den intravenösen Oelinjectionen regelmässig in den Lungen das meiste Oel deponirt gefunden. In den mit Sudan III und Hämalaun gefärbten Gefrierschnitten der Lungen fand sich fast gar kein Blut, die Capillaren waren ausgegossen mit Oelcylindern. Ein Durchtreten der Oeltropfen durch unverletzte Capillaren in die Alveolen wurde niemals beobachtet, ebenso wenig Infarctbildung, auch nicht in jenen Fällen, in welchen die Thiere erst mehrere Tage nach der Injection getödtet wurden. Diese Befunde stehen im Widerspruche mit den Angaben Bergmann's, welcher solche secundäre Veränderungen, selbst Zerfall und Erweichung gefunden hat. Auch Wiener hat Infarctbildung nur selten und stets in geringer Ausdehnung beobachtet und spricht ihnen nur ganz untergeordnete Bedeutung zu. Die bekannte Dehnbarkeit der Lungencapillaren und die flüssige Consistenz der Emboli können die Bildung von Dauerverschlüssen einzelner Gefässbezirke kaum begünstigen; die plötzlich in die Lungen geworfene Oelmenge wirkt wohl als Circulationshinderniss, doch wird diese Störung überwunden und die zahlreichen Capillaranastomosen gleichen die Circulationsstörung in den meisten Fällen aus. In den wenigen Fällen, in welchen jenseits des Fettembolus, den der Blutdruck durch die Capillarwege nicht durchzupressen vermag, keine genügenden Capillaranastomosen bestehen, kommt es zur Infarctbildung. Die Seltenheit dieses Vorkommnisses erklären vorstehende Erörterungen und beweisen meine Befunde.



Wie bei jedem Erstickungstode ist auch hier das Auftreten subpleuraler und subpericardialer Ecchymosen nichts Ueberraschendes.

Aus der Besprechung der ersten Versuchsreihe ergiebt sich neben dem bereits Mitgetheilten auch die Bestätigung der von allen Autoren bereits anerkannten Thatsache, dass das in das Venensystem eingespritzte Oel bei genügender Vis a tergo die Lungenkapillaren passirt und in den grossen Kreislauf gelangt. Es ist wohl mehr die Folge zufälliger Verhältnisse, in welches Stromgebiet weiter der grösste Theil des Oeles hineingetrieben wird, und die Organuntersuchungen ergeben demzufolge wechselnde Befunde. Bald ist das Gehirn, resp. dessen Capillarnetz reichlicher von Oeltropfen oder -Cylindern erfüllt, bald findet man die Oelausgüsse gleichmässig in Gehirn, Herz und Nieren vertheilt, bald eines der beiden letzteren Organe bevorzugt. Ich glaube, hier kann nur der Zufall als Vertheilungsgrund angeführt werden, um so mehr als ja die Oelembolien nichts Constantes sind, beständigem Wechsel unterliegen und der histologische Befund eigentlich nichts weiter ergiebt, als die Art der Oelvertheilung in den Organen zur Zeit des eingetretenen Herzstillstandes. Es wäre auch unthunlich, aus den Organbefunden allein auf die letzte Todesursache zu schliessen. Finden sich doch selbst bei Thieren, welche erwiesenermaassen asphyktisch endeten, reichliche Oelembolien in den Gehirn- und Herzcapillaren. Nur der Zeitpunkt des eintretenden Todes und die vorangehenden Erscheinungen ermöglichen da meistentheils die richtige Deutung, auf welche Weise das Versuchstier zu Grunde ging. Und selbst so ist es manchmal schwer zu sagen, ob das Thier den Lungen- oder den Gehirnembolien erlag (XVII).

Versuche mit Injectionen von Oel in das Arteriensystem hat zuerst Wiener ausgeführt und konnte das Oel sofort darauf in den Lungen nachweisen. Bei unseren Versuchen bestand die Absicht, die auftretenden Erscheinungen zu studiren und so das Verständniss der Vorgänge zu vertiefen.

Vorerst beweisen alle diese Versuche die Permeabilität der Gehirncapillaren für Oel, denn immer wurde wenige Minuten nach der intraarteriellen Injection in den Lungengefässen Oel nachgewiesen. Es erfolgt demnach die Passage des Gehirns sehr rasch, wahrscheinlich für einen grossen Theil der injicirten Oelmenge in wenigen Augenblicken, während ein Theil da und dort an Theilungsstellen eine mehr oder weniger passagere Behinderung der Fortbewegung erfährt. Die Intensität der in Folge dieser Circulationsstörung auftretenden Reizungs- bezw. Lähmungserscheinungen ist sonach gewissermaassen ein Indicator für die Grösse des Gesammtquerschnittes der verlegten Gehirncapillaren. Da nun bekanntermaassen die Reizschwelle der einzelnen Ganglienzellengruppen eine verschiedene ist, und auch die Reizbarkeit überhaupt individuellen Schwankungen unterliegt, ist auch die Variabilität der Reizerscheinungen eine sehr grosse. So ist vielleicht erklärlich, dass im Versuche XIX das 1000 g schwere Kaninchen auf die Injection von 1 ccm Oel in die Carotis erst zwei Stunden später mit Krämpfen reagirte und zu Grunde ging, während im Versuche XX das 900 g schwere Thier nach Injection von nur 0,5 ccm Oelemulsion in die Carotis sofort in Sopor verfällt, von

Streckkrämpfen befallen wird und nach fast 1 Stunde lang dauerndem tonischen Krampfe verendet. Da wir aus den Erfahrungen bei intravenöser Injection von Oelemulsion wissen, dass diese in der Wirkung gegenüber dem reinen Oele sich nicht unterscheidet, fällt die Inconstanz der Erscheinungen noch mehr ins Auge. Das kleinere Thier reagirt auf 0,5 ccm Oel stärker als das grössere auf die doppelte in gleicher Weise einverleibte Oeldosis. Allerdings muss noch erwogen werden, dass die Differenz der Erscheinungen auch damit zu erklären wäre, dass die Injection in die Carotis communis gemacht wurde, daher es nicht ausgeschlossen ist, dass im Versuche XIX die Oelmenge zufallsweise grösstentheils in die Carotis externa gejagt wurde, in Folge dessen die Gehirncapillaren nur in bedeutungslosem Umfange embolisirt wurden, während im Versuche XX im Gegentheile die Hauptmenge des injicirten Oeles auf dem Wege der Carotis interna direct in die vorderen Gehirnpartien gelangte und hier durch momentane Ischämie Krämpfe uud Sopor verursachte. Dieser Erklärungsversuch hat Manches für sich, er gewinnt an Wahrscheinlichkeit, wenn man unter diesem Gesichtswinkel den Versuch XXI überprüft. Hier bleibt das 900 g schwere Kaninchen trotz Injection von 2 ccm Oel in die Carotis reactionslos und erst nach Einverleibung eines weiteren Cubikcentimers Oel setzt die Athmung aus. Es ist doch kaum denkbar, dass wenn 2 ccm Oel durch die Carotis interna das Gehirn überfluthen, keine Reizerscheinungen auftreten würden. Der Ausweg durch die Carotis externa erklärt leicht den Erscheinungsausfall, um so mehr als die Folge mit den Erscheinungen Seitens der Lunge und der Sectionsbefund (blutleere, ölerfüllte Lunge) beweist, dass alles Oel den Kopfkreislauf passirt haben musste, um das Thier durch Lungenembolie zu tödten.

Die Wirkungen der intraarteriellen Oelinjectionen auf das Herz zeigen die Versuche mit blossgelegtem Herzen XXII, XXIII, XXIV und XXV. Der jeweiligen Injection folgte eine sofortige Blähung des linken Ventrikels, begleitet von einer Blutdrucksteigerung, Das linke Herz zeigte im Stadium der Blähung weniger kräftige Contractionen (XXII). Dabei ist das rechte Herz ganz klein, schlägt lebhaft. Während bei dem 1000 g schweren Thiere nach Injection von 0,3 ccm Oel nach 5 Secunden eine colossale Dilatation des linken Ventrikels beobachtet wurde (XXII), trat bei dem 2300 g schweren Kaninchen im Versuche XXIV nach Injection von 1 ccm Oel links keine Blähung auf, es kam rasch zu einer Blähung des rechten Herzens, zu Krämpfen, irregulärem Pulse, von welchen Symptomen sich das Thier allmählich erholte. Auch weitere drei Injectionen von je 1 ccm in die Carotis überlebt das Thier und erst der 5. Cubikcentimeter führt nach enormer Blähung rechts und Absinken des Druckes bis zur Abscissenachse zum Tode. Die dreifache Oelmenge löste bei dem 2300 g schweren Thiere Seitens des Gehirns keine Erscheinungen aus, demnach muss entweder der grösste Theil der eingespritzten Oelmenge das Gebiet der Carotis externa passirt haben, der Gehirnkreislauf nicht erheblich gestört worden sein, oder aber die Passage des Oeles erfuhr im Gehirn keine bedeutende Behinderung. Es wäre wohl anzunehmen, dass bei dem grösseren Thiere mit dem grösseren



Gesammtquerschnitte der Gehirncapillaren und der grösseren Weite der Capillarlumina die Oelmassen sich mehr vertheilen können, daher weniger Erscheinungen machen. Dem widerspricht aber, dass mit dem Eintreten des Oeles in den Lungenkreislauf sofort eine Dilatation des rechten Herzens auftrat, dass demnach die gleiche oder wahrscheinlich geringere Oelmenge — denn ein Theil wurde im Kopfkreislauf wohl festgehalten — genügte, um erhebliche Störungen im kleinen Kreislaufe zu erzeugen. Dabei ist noch bekannt, dass die Lungencapillaren beim Kaninchen weiter sind als die Gehirncapillaren (6—10 μ : 20—24 μ). Hier könnte vielleicht die individuelle Verschiedenheit der Versuchsthiere eine Rolle spielen. Aber auch das Anpassungsvermögen der Lungencapillaren muss ein individuell verschiedenes sein, denn im Versuche XXV traten bei dem nur 800 g schweren Thiere nach Injection von 0,3 und später 0,5 ccm Oel in Carotis wohl Krämpfe als Folge der Circulationsstörung in der Gehirnrinde auf, nicht aber secundäre Erscheinungen Seitens der Lungen. Erst nach weiterer Einfuhr von 1 ccm Oel kam es zum Tode durch Lungenembolie.

Wie variabel die Erscheinungen sind, zeigt auch Versuch XXIII: ein 2100 g schweres Kaninchen erhält in die Carotis eingespritzt 1 ccm Oel, starke Dilatation des linken Herzens, Krämpfe, das Thier überlebt, weitere 2 Injectionen von je 1 ccm bewirken keine sichtbaren Veränderungen, nur der Blutdruck, der nach der 1. Injection enorm gestiegen war, sinkt allmählich ab. Einer folgenden Injection von 1 ccm in die Jugularis folgt dagegen sofortige Blähung rechts, Absinken des Druckes auf Null und Tod. Hier haben zweimal je 1 ccm Oel keine Blähung rechts hervorgerufen, dafür traten nach der ganz ersten Injection Krämpfe auf; ein grosser Theil des Oeles wurde hier wohl im Gehirn aufgehalten, weshalb Lungenerscheinungen ausblieben.

Fasst man die Ergebnisse bei den Oelinjectionen in die Carotis zusammen, so ergiebt sich zweierlei. Erstens bestätigen sie die Angaben früherer Autoren, dass das Capillarsystem des Gehirnes für das Oel nur ein relatives Hinderniss bedeutet und dass die Passage des Oeles durch das Gehirn in wenigen Secunden erfolgt. Zweitens, dass die Circulationshindernisse, die das eingeschwemmte Oel im Gehirnkreislaufe beziehungsweise in dem Theile desselben, der dem Verzweigungsgebiete der Carotis entspricht, setzt, als Reizmomente wirken, wohl in Folge der momentanen Ischämie der betroffenen Ganglienzellengruppen und dass dieser Reiz in den motorischen Centren Krämpfe, klinische und tonische, auslöst. In diesen Versuchen konnte durch Injection von Oel in die Carotis eine Embolisirung der Oblongatagefässe nicht angenommen werden, denn in den meisten Fällen erfolgte der Tod dadurch, dass das Oel, welches das Gehirn passirt hatte, in den Lungen die Capillaren in einem Umfange verlegte, welcher zur Asphyxie führte. Wo nach der Injection cerebrale Erscheinungen ausblieben, ist anzunehmen, dass der grösste Theil des Oeles den Weg der Carotis externa nahm; wenn im Versuche XIX das Thier nach 2 Stunden unter Krämpfen eingeht, ist anzunehmen, dass die Krämpfe als Erstickungskrämpfe in Folge Lungenembolie anzusehen sind. Auch bei dieser Versuchsreihe ist der Eintritt und die Intensität der



Erscheinungen abhängig von dem Verhältnisse der injicirten Oelmenge zum Gewichte des Versuchsthieres und von der Raschheit der Injection. Ob reines Oel oder Oel in Emulsion eingespritzt wurde, ist irrelevant.

Dass aber durch eine Injection von Oel in das Stromgebiet der Arteria vertebralis doch ein plötzlicher Tod durch Embolie der Medullagefässe hervorgerufen werden kann, zeigt der Versuch XXVI. Das in die Arteria vertebralis rechts in der Menge von 0,3 ccm eingespritzte Oel führte den sofortigen Tod herbei. Nur ist aber dabei zu berücksichtigen, dass die einseitige Unterbindung der Subclavia vor der Abgangsstelle der Vertebralis allein schon bedeutende Circulationsstörungen in der Medulla oblongata zur Folge haben muss und dass in diesem Versuche das Oel nicht durch die Blutbewegung weitergetrieben wurde, sondern dass das Oel in die vom Kreislaufe ausgeschaltete Arterie eingespritzt das Blut aus diesem Gefässgebiete verdrängte, sich also nicht, wie in den anderen Versuchen mit Blut mischte und von der Herzkraft weitergetrieben wurde. Hier war der Spritzenstempel die vis a tergo. Immerhin ist durch den Versuch die Wirkungsweise der Embolisirung der Capillaren in der Oblongata verdeutlicht. Die Pulscurve zeigt eine Erregung und darauffolgende Lähmung des Vasomotorencentrums in der Oblongata. Die Pulscurve zeigte keine Aenderung nach der Vertebralisunterbindung gegenüber der Norm. Nach Injection des Oeles in die ausgeschaltete rechte Vertebralis folgt unter Druckschwankung eine starke Drucksteigerung, die einige Secunden anhält, worauf der Blutdruck allmählich auf Null absinkt und das Thier verendet. Dass das in die Capillaren der Medulla getriebene Oel von der Triebkraft aus den Capillaren der anderen Vertebralis erfasst wurde, beweist der Nachweis des Oeles in den Capillaren der Lunge.

Mit diesem Versuche ist bewiesen, dass der Tod bei Fettembolie auch ein cerebraler sein kann, dass geringe Oelmengen, welche in das Verzweigungsgebiet der Vertebrales gelangen, die lebenswichtigen Centren ausser Function zu setzen vermögen. Es liegt nun die Annahme nahe, dass, da bei jeder traumatischen Lipämie Oelmassen in die Vertebrales gelangen können, die Art des Todes oft von einem Zufall abhängen kann; angenommen, das Individuum überlebt die Embolisirung der Lungencapillaren, so gelangt ein grosser Theil des Oeles in den grossen Kreislauf und damit ist die Möglichkeit der Embolie der Capillaren der Oblongata gegeben. Die Thatsache, dass bei den Versuchen solch' plötzliche Todesfälle selten waren, erklärt, dass die Capillarembolien nur passagere sind, während zum Zustandekommen einer Lähmung wohl eine länger dauernde locale Asphyxie obwalten muss.

Die Versuche haben bisher ergeben, dass die bedrohlichsten Erscheinungen bei intravenösen Injectionen durch massige Embolien der Lungencapillaren verursacht werden und dass bei einem gewissen Gesammtquerschnitt der verstopften Lungencapillaren der Tod eintritt. Neben dieser pulmonalen Todesart in Folge künstlicher Lipämie haben wir bei intraarterieller Einverleibung des Oeles gesehen, dass das Thier rasch in Sopor verfiel und in diesem Zustande nach verschieden langer Zeit zu Grunde

ging. Es besteht darnach bei Lipämie auch die Möglichkeit eines centralen Todes.

Da aber das Oel im ganzen Körper circulirt, muss man auch erwägen, welche Folgen Oelembolien der Herzmuskelgefässe haben. Wir fanden ja in den Gefrierschnitten des Herzens regelmässig Oeltropfen in variabler Menge.

Um diesen Vorgängen näher zu kommen, wurden zwei Versuche am künstlich durchbluteten Katzenherzen nach Langendorff angestellt. Von einer seitlichen Canüle wurde in den Spülungsstrom Oel eingebracht. Beim ersten Versuche (XXVII) wurde auf einmal 2,5 ccm Oel eingespritzt. Gleichzeitig wurde die Contractionscurve beider Ventrikel geschrieben.

Wenige Secunden nach der Einspritzung nimmt die Grösse der Ventrikelcurven ab und zwar stärker links als rechts, weiterhin werden die Contractionen verlangsamt, unregelmässig. Nach ca. zwei Minuten erfolgt Stillstand in beiden Ventrikeln.

Im zweiten analog angestellten Versuche (XXVIII) wurde mit einem Intervalle von 40 Secunden zweimal je 1 ccm Oel eingespritzt. Nach dem 1. Cubikcentimeter keine besondere Reaction, nach dem 2. Cubikcentimeter wurden die Contractionen schwächer, bald Besserung der Herzaction und es mussten noch 2 ccm und einige Secunden später 3 ccm Oel injicirt werden, bis Herzstillstand eintrat. Diese Versuche beweisen die Beeinflussbarkeit der Herzthätigkeit durch in den Herzmuskelcapillaren kreisendes Oel resp. durch die dadurch gesetzten Kreislaufstörungen im Herzmuskel.

Recapitulirt man die Kritik der Versuchsergebnisse, so gelangt man zu folgenden Schlüssen:

1. Die Wirkung intravenös oder intraarteriell einverleibten Oeles hängt ab von der Oelmenge und Raschheit der Injection im Verhältnisse zur Grösse der Versuchsthiere;

2. das in den Kreislauf gelangte Oel kann sämmtliche Capillarsysteme passiren, wenn der Druck die sich ergebenden Reibungswiderstände zu überwinden vermag;

3. der Tod erfolgt nur bei Injection grosser Oelmengen sofort (ungefähr 2 ccm Oel auf je 1000 g Gewicht des Versuchsthieres bei Injection in die Vena jugularis);

4. der Tod kann ein pulmonaler, cerebraler oder auch cardialer sein; immer erfolgt er durch embolische Verstopfung von Gefässen. Am häufigsten ist der pulmonale Tod.



XLVIII.

Aus der therapeutischen Facultätsklinik und dem medicinisch-chemischen Laboratorium der Universität Moskau.

Beiträge zur Urobilinfrage.

Von

G. Fromholdt.

Vermehrte Urobilinausscheidung im Harn gehört zu den häufigsten klinischen Erscheinungen. Obgleich grössere Urobilinmengen im Harn gelegentlich fast in jedem Zustande auftreten können, so steht doch sicher fest, dass reichliche dauernde Urobilinurie für gewisse Krankheiten charakteristisch ist und als diagnostisches Merkmal verwerthet werden kann. Das Symptom ist allgemein bekannt und seine praktische Beurtheilung jedem Arzt geläufig; aber es bleibt vorläufig unerklärt und der Mechanismus der Urobilinurie erscheint noch sehr unverständlich. Es sind viele Hypothesen über den Gegenstand vorgeschlagen worden, ohne dass eine allgemein acceptirt wäre.

Die Meinungsdifferenzen der verschiedenen Autoren beginnen mit der Frage, was das Urobilin ist. Seit Maly (1) durch Reduction aus Gallenfarbstoff einen Körper erhalten hat, der in seinen optischen Eigenschaften (Spectrum, Fluorescenz) mit dem Urobilin übereinstimmte, wurde lange Zeit das Urobilin schlechtweg als Hydrobilirubin bezeichnet. Garrod und Hopkins (2) zeigten nun durch directe Analyse beider Pigmente, dass dieses unzulässig ist. Während Maly für Hydrobilirubin einen Stickstoffgehalt von 9,45 pCt. angiebt, erhielten die englischen Forscher für aus Harn und Fäces isolirtes Pigment einen Stickstoffgehalt von nur 4,11 pCt. Wenn auch die Analysen von Garrod und Hopkins keinen Zweifel darüber lassen, dass sie mit reinen Körpern arbeiteten, schien es mir doch nicht unerwünscht, das Urobilin auf eine andere Weise zu gewinnen und zu analysiren. Bei der Reinigung und Isolirung des Farbstoffs war zu beachten, dass das Urobilin ein leicht veränderlicher Körper ist, möglichste Schonung daher geboten erscheint. Alle Reactionen wurden bei Zimmertemperatur vorgenommen und die nöthigen Alkalien und Säuren in genügender Verdünnung angewandt. Der Weg, den ich einschlug, war folgender:

Aussalzen des Urobilins aus angesäuertem (HCl) Urin mit Ammonsulfat — Filtriren;

Lösen des Niederschlags mit möglichst wenig Natronlauge in Wasser — Filtriren;



- Behandeln des Filtrats mit Barytmischung, solange noch Niederschlag entsteht — Filtriren;
- Befreiung des Filtrats vom überschüssigen Baryt mit Natriumphosphat und etwas Natriumsulfat — Filtriren;
- Ansäuern des Filtrats mit Salzsäure und Aussalzen mit Ammonsulfat — Filtriren;
- Trocknen des abfiltrirten Niederschlages im Vacuum über Calciumchlorid;
- Extraction des trockenen Niederschlages mit Chloroform-Alkohol (30 : 1) — Filtriren;
- Fällen des Urobilins aus dem im Vacuum eingeengten Extract mit Petroleumäther.

Unter Barytmischung ist die von Müller zur Reinigung des Urobilins angegebene gemeint. (Baryumhydratlösung gesättigt 2 Vol. + Baryumchloridlösung gesättigt 1 Vol.) (3). Die Befreiung vom Baryt geschah mittels gepulvertem Natriumphosphat, wobei zur Entfernung der letzten Barytspuren der Lösung einige (5—10) Cubikcentimeter gesättigter Natriumsulfatlösung zugesetzt wurden. Der entstandene Niederschlag lässt sich gut abnutschen und enthält gar kein Pigment. Um eine Zersetzung des Urobilins beim Trocknen im Vacuum zu umgehen, wurde keine Schwefelsäure, sondern Calciumchlorid angewandt.

Auf die beschriebene Art wurden aus 3 verschiedenen Urinen 3 Urobilinpräparate hergestellt und gesondert analysirt.

1.	Abheilender Icterus catarrhalis: 0,1132 Urobilin geben 6,3 ccm N bei 21° u. 746 mm	= 6,18 pCt.
2.	Vitium cordis: 0,1483 Urobilin geben beim Verbrennen 7,8 ccm N bei 21° u. 751 mm . . .	= 5,88 „
3.	Pneumonie: 0,0722 Urobilin geben beim Verbrennen 3,7 ccm N bei 20° u. 748 mm . . .	= 5,74 „
	Mittel	= 5,93 pCt. N

Hierzu ist Folgendes zu bemerken: Obgleich der Stickstoffgehalt der 3 analysirten Körper der gleiche war und ihre Lösungen die nämlichen, sehr intensiven Spectraleigenschaften besassen, sahen sie in trockenem Zustande äusserlich verschieden aus. Während (1) hellgelb war, erschien (2) ganz dunkelbraun und (3) röthlich-braun. Die Verschiedenheit scheint von der längeren oder kürzeren Dauer der Chloroformextraction beim Gewinn des Urobilins abzuhängen. Urobilinogen (Ehrlich's Dimethylaminobenzaldehydreaction) enthielten die Präparate nicht.

Die erhaltenen Zahlen stimmen mit denen von Garrod und Hopkins garnicht. Wahrscheinlich ist die verschiedene Methodik der Urobilingewinnung dafür verantwortlich zu machen. Besonders scheint die Erwärmung auf dem Wasserbade (welche Garrod und Hopkins nicht vermieden) für den Farbstoff nicht gleichgültig zu sein. Beim Erwärmen des Hydrobilirubins sahen Garrod und Hopkins eine sinnfällige Veränderung eintreten (2).. Andererseits habe ich ein Pigment analysirt, welches aus den Fäces eines darmgesunden Individuums mit saurem



(HCl) Alkohol-Chloroform extrahirt war und nach Abdunsten (Wasserbad!) des Lösungsmittels auf die beschriebene Weise verarbeitet wurde (Reinigung mit Baryt 2 mal). Dieses Pigment gab den Urobilinstreifen, fluorescirte mit Ammoniak und Zinkchlorid, erwies sich aber bei der Analyse als weniger stickstoffhaltig.

0,1126 Pigment geben beim Verbrennen 4,1 ccm N; 16°, 765 mm = 4,25 pCt. N.

Diese Zahl entspricht der von Garrod und Hopkins angegebenen (4,11 pCt. N).

Es existiren also wenigstens 3 Körper mit gleichen optischen Eigenschaften, aber verschiedenem Stickstoffgehalt: das Hydrobilirubin mit 9,45 pCt. N, das Pigment von Garrod und Hopkins mit 4,11 pCt. N und der von mir beschriebene Körper mit 5,93 pCt. N. Berücksichtigt man, dass ausserdem ähnliche Pigmente noch bei den verschiedensten Reductionen von thierischen Farbstoffen gesehen, aber nicht isolirt und analysirt sind, so ist es nicht unwahrscheinlich, dass die Zahl dieser Körper sich noch vermehren lässt. Es wäre darum vielleicht richtiger, von einer Hydrobilirubingruppe zu sprechen. Die Verwandtschaft dieser Farbstoffe dürfte in einer gemeinsamen chromophoren Gruppe zu suchen sein, die wahrscheinlich durch Reduction entsteht.

Das Färbevermögen des reinen Urobilins ist sehr gross. Concentrationen von 1 : 1000000 sind in dickerer Schicht deutlich gefärbt, und es lässt sich das Urobilin in solchen Lösungen mit Nencki's Probe sicher nachweisen. Bei den weiter beschriebenen Versuchen wurde für qualitative Untersuchungen immer diese Probe benutzt (Ausschütteln des sauren Urins mit Amylalkohol und Zusatz zu letzterem von Ammoniak und Zinkchlorid). Sicher für Urobilin beweisend galt immer nur die Anwesenheit des charakteristischen Spectrums im amylalkoholischen Auszug. Wo das Spectrum fehlte und nur Fluorescenz vorhanden war, ist es besonders vermerkt. Quantitative Bestimmungen sind mit der Müller'schen spectrophotometrischen Methode gemacht (4). Da es sich nur um Vergleichswerthe handelte, wurde das Urobilin als Hydrobilirubin berechnet. Auf grosse Genauigkeit kann die Methode keinen Anspruch machen, ist aber in Fällen von starkem Urobilingehalt, wo es auf kleinere Fehler nicht ankommt, gut zu gebrauchen. Von Urobilinbestimmungen im Koth wurde Abstand genommen, weil die Fehler hierbei zu gross werden können.

Mit quantitativen Methoden ist die Urobilinurie klinisch wenig verfolgt. Es seien einige Fälle (vgl. nebenstehende Tab.) hiervon angeführt.

Tabelle I stammt von einem Kranken, welcher an Icterus catarrhalis litt und mit relativem Gallengangsverschluss in die Klinik eintrat. Vollständige Acholie wurde während der ganzen Krankheitsdauer nicht beobachtet und desgleichen verschwand auch das Urobilin nie aus dem Harn. Als aber nach Calomelgaben eine Besserung eintrat und die Tingirung der Fäces auf eine breitere Eröffnung des Gallengangs schliessen liess, da vermehrte sich die Urobilinmenge des Harns wesentlich, um später unter grösseren Schwankungen abzunehmen. Der Icterus überdauerte die Bilirubinausscheidung bis zum Ende der Beobachtung.



I. Dr. W. Icterus catarrhalis.

1908	Urintagesmenge ccm	Urobilintagesmenge	Gmelin	Bemerkungen
14. I.	2200	0,041	+	Fäces schwach gefärbt
15. I.	2275	0.049	+	
16. I.	2350	0,079	+	
17. I.	1550	0.094	+	
18. I.	650	0,042	+	Calomel 0,1 × 5 + Ol. Ricini
19. I.	950	0,142	+	Fäces normal gefärbt
20. I.	1550	0,145	?	
21. I.	925	0,059	?	
22. I.	1550	0,068	0	
23. I.	2250	0,118	0	
24. I.	1575	0,055	0	
25. I.	1650	0.087	0	
26. I.	1675	0,028	0	

II. Dr. Sch. Icterus catarrhalis.

1908	Urinmenge ccm	Urobilinmenge	Bemerkungen
28. XI.	860	0,045	—
29. XI.	750	0,031	Calomel 0,1 × 4
30. XI.	900	0	Stuhl acholisch
1. XII.	1300	0	
2. XII.	1300	0	
3. XII.	925	0	Calomel 0,1 × 4
4. XII.	860	0,099	Stuhl gefärbt
5. XII.	875	0,149	
6. XII.	875	0,132	
7. XII.	950	0,146	
8. XII.	1050	0,109	
9. XII.	1350	0,119	
10. XII.	1700	0,084	

Fall II betrifft ebenfalls einen Kranken mit Icterus catarrhalis. Hier trat sehr bald vollkommene Gallenstauung ein, indem sich am 30. XI. Fäces und Urin als ganz urobilinfrei erwiesen. Auch hier färbte sich der Stuhl unter gleichzeitiger reichlicher Urobilinurie. Der weitere Verlauf wurde nicht genau verfolgt. Es sei nur bemerkt, dass der Kranke noch längere Zeit nach dem Verlassen der Klinik an deutlicher Gelbsucht litt, während das Gallenpigment im Harn nicht nachzuweisen war, sich aber immer grosse Quantitäten Urobilin darin fanden.

Diese Beobachtungen, die keineswegs neu sind (5), illustriren die Thatsache, dass ein gewöhnlicher (Bilirubin-)Icterus beim Abklingen ein Stadium durchmacht, welches nach der üblichen Nomenclatur als Urobilinicterus bezeichnet wird. Die Meinung, dass im Urobilinicterus, wo im Harn kein Bilirubin nachzuweisen ist, die Gelbfärbung der Gewebe durch Urobilin bedingt sei, darf chemisch und klinisch als widerlegt gelten. Man sollte daher den Namen Urobilinicterus besser durch Icterus urobilinuricus (d. h. Icterus mit Urobilinharn) ersetzen.

Sind die angeführten Fälle, wo Urobilin im Harn auftritt und verschwindet, einigermaassen verständlich und durch An- und Abwesenheit von Galle im Darm zu erklären, so bieten die grossen Schwankungen der

ausgeschiedenen Urobilinmengen in Fällen, wo von Gallenabschluss nicht die Rede sein kann, viel Unverständliches. Tabelle III ist eine solche Beobachtung.

III. J. G., Pneumonie.

1908	Harnmenge ccm	Urobilinmenge	Bemerkungen
17. II.	1375	0,232	Einige breiige Stuhl-entleerungen täglich.
18. II.	—	—	
19. II.	1350	0,045	
20. II.	900	0,031	

Während der Beobachtung verschlechterte sich der Zustand des Kranken erheblich und das einzige Symptom, mit welchem die wechselnde Urobilinmenge vielleicht in Verbindung gebracht werden könnte, sind die pathologischen Stuhlentleerungen (6).

Aber es giebt auch Fälle, wo trotz regelmässiger Defäcation die ausgeschiedene Urobilinmenge grosse Schwankungen macht. Eine längere Untersuchungsreihe liegt von einem Herzkranken (Insuffic. mitralis) und einem Leberleidenden (Cyrrhosis hepat. atrophic) vor.

IV. M., Cirrhosis hepatis atrophic.

1908	Urinmenge ccm	Urobilinmenge
8. I.	1400	0,076
9. I.	1100	0,103
10. I.	1100	0,085
11. I.	1250	0,066
12. I.	1200	0,058
13. I.	1150	0,064
14. I.	1250	0,074
15. I.	1000	0,055
16. I.	900	0,125
17. I.	800	0,068
18. I.	950	0,060
19. I.	775	0,040
20. I.	950	0,032
21. I.	1000	0,040

V. P., Insufficientia mitralis.

1909	Urinmenge ccm	Urobilinmenge
6. II.	1650	0,183
7. II.	1575	0,326
8. II.	1150	0,241
9. II.	1100	0,288
10. II.	1000	0,115
11. II.	975	0,069
12. II.	875	0,068
13. II.	900	0,089
14. II.	900	0,183
15. II.	950	0,172

Klinisch blieb das Krankheitsbild in beiden Fällen während der Untersuchung unverändert und es war sehr unerwartet, dass trotzdem die Urobilinausscheidung sich von Tag zu Tag so stark änderte. Diese grossen Schwankungen bei gleichem klinischen Befund machten es wahrscheinlich, dass die Erscheinung weniger vom Zustande der erkrankten Organe beeinflusst wird, als von irgend einem Process, der mit der Grundkrankheit mehr indirect in Verbindung steht. In erster Linie war an bakterielle Processe im Darm zu denken, welche ja sicher an der Urobilinbildung betheiligt sind und sich ebenfalls klinisch wenig offenbaren. Es wurden daher Parallelbestimmungen von Urobilin einerseits und Aetherschwefelsäuren und Indican, deren Zusammenhang mit der Darmfäulniss ja bewiesen ist, andererseits gemacht.

D., Pneumonia crouposa.

1909	Urinmenge ccm	Urobilinmenge	Gepaarte Aetherschwefelsäuren
1. III.	1000	0,0957	0,1287

M., Cirrhosis hepatis atrophic.

1908	Urinmenge ccm	Urobilinmenge	Gesammtschwefelsäure	Aetherschwefelsäuren
7. II.	725	0,098	2,6480	0,1342
8. II.	1050	0,144	3,0735	0,1758
9. II.	1225	0,046	2,6649	0,1350
10. II.	1150	0,040	2,2656	0 1360
11. II.	1050	0,028	2,4864	0·1483
12. II.	1000	0,037	2,5320	0·1413

VI. Mon., Cancer colonis.

1908	Urinmenge ccm	Urobilinmenge	Indigo	Gesammt-schwefelsäure	Aether-schwefelsäuren
30. IX.	600	0,018	—	—	—
1. X.	650	0,026	0,043	—	—
2. X.	725	0,032	0,034	—	—
3. X.	825	0,024	0,047	1.3172	0,2192
4. X.	875	0,031	0,036	0,8332	0,1619
5. X.	600	0,024	0,026	1,0766	0,1534
6. X.	450	0,023	0,029	1,0997	0,1809

Die Aetherschwefelsäuren wurden nach Salkowski bestimmt und als H_2SO_4 berechnet, Indican nach Ellinger. Man sieht, dass trotz reichlicher Urobilinurie die Aetherschwefelsäuren des Harns nicht vermehrt zu sein brauchen. Gleichzeitiges Bestehen von Urobilinurie und Indicanurie kommt nicht oft vor; d. h. beim Vorhandensein einer chronischen Urobilinurie kann natürlich gelegentlich vermehrter Indicangehalt des Harns gefunden werden, aber ein dauerndes gleichzeitiges Bestehen von Urobilin und Indican im Harn ist durchaus nicht häufig. Ein

Parallelgehen der Ausscheidung dieser Fäulnissproducte mit der Urobilinurie ist nicht zu beobachten (7). Fäulniss im Darm ist aber eine summarische Bezeichnung und es scheint, dass diejenigen Processe im Darm, von denen die Menge der Indol- und Phenolderivate des Harns abhängt, mit vermehrter Urobilinausscheidung nichts gemein haben.

Der Satz „Ohne Galle im Darm kein Urobilin im Organismus" gewinnt immer mehr an Wahrscheinlichkeit und ist schon jetzt schwer anzuzweifeln. Könnte nicht gesteigerte Urobilinurie mit vermehrtem Pigmentgehalt des Darmes erklärt werden? (8) Zur Klärung dieser Frage wurden folgende Versuche gemacht:

1. Gesunder X., dessen Urin die gewöhnlichen normalen Spuren (schwache Fluorescenz mit der Probe von Nencki) von Urobilin enthält, bekommt 0,2 reines Biliburin (aus Rindergallensteinen nach Städeler gewonnen) in alkalischem Wasser. In 24 Stunden ist der Urobilingehalt des Urins unverändert.

2. 0,2 Biliverdin in alkalischem Wasser ergeben das gleiche Resultat.

3. M. Cirrhosis hepat. atrophic. Je 0,2 Biliburin an drei Tagen in alkalischem Wasser führen keine gesteigerte Urobilinausscheidung nach sich (9).

M., Cirrhosis hepatis atrophic.

1908	Urinmenge ccm	Urobilinmenge	Bemerkungen
24. I.	825	0,040	—
25. I.	850	0,047	—
26. I.	950	0,040	+ 0,2 Bilirubin
27. I.	950	0,062	0,2 „
28. I.	800	0,036	0,2 „

Ist also durch Bilirubin-Pleiochromie des Darmes keine Urobilinurie hervorzubringen resp. zu steigern, so könnte man hoffen, das Phänomen durch Ueberladung des Darmes mit Hydrobilirubin zu erreichen. Durch die Beweisführung, dass Urobilin kein Hydrobilirubin ist, ist für die Pathologie noch wenig entschieden. Man könnte einwenden, dass das Urobilin im Darm aus Gallenfarbstoff doch via Hydrobilirubin entstehe und nur durch weiteren Abbau oder synthetische Processe verändert werde. Wünschenswerth war daher, durch directe Thatsachen zu entscheiden, ob Ueberladung des Darmes mit Hydrobilirubin zu einer Urobilinurie führt.

1.

S., Ulcus ventriculi. Der Kranke schied während der ganzen Aufenthaltsdauer in der Klinik nie wesentliche Mengen Urobilin aus. Bei Anstellung des Versuches und an den Vortagen wurde eine Hungercur durchgeführt. Es wurden an drei Tagen 0,09 + 0,38 + 0,55 Hydrobilirubin in alkalischem Wasser per os gereicht (das Pigment durch Reduction nach Maly gewonnen). Der Urin blieb an den Versuchstagen und den darauffolgenden ebenso urobilinarm wie zuvor (schwacher Streifen bei Nencki's Probe).



2.

G., leichte chronische Gelenkbeschwerden. Nachdem der Urin niemals stark urobilinhaltig gefunden war, erhielt der Kranke an drei Tagen 0,1 + 0,2 + 0,3 Hydrobilirubin in alkalischem Wasser. Der Urin änderte seine Beschaffenheit an den Versuchstagen und den darauf folgenden nicht.

3.

P., Cancer renis dextri mit completem Gallengangverschluss durch Carcinommassen bedingt. Urin stark bilirubinhaltig. Keine Spur von Urobilin weder im Harn noch in den Fäces. Die Prüfung auf Urobilin geschah nach Entfernen des Gallenfarbstoffs durch die Methode Salkowski's (10) und auch direct mit der Probe von Nencki. Kranke mit voller Acholie des Darmes sind nach dem jetzigen Stand unseres Wissens als Urobilinurie-Candidaten anzusehen. Es genügt, dass in den Darm wieder Galle gelangt — und sofort tritt im Urin Urobilin auf. Um so auffälliger ist, dass unter solchen Verhältnissen, wo der ganze Organismus sozusagen zur Urobilinausscheidung eingestellt ist, eine solche nach Einfuhr von Hydrobilirubin per os ausbleibt. Im Harn des kranken P. waren nach Einfuhr von Hydrobilirubin in Oblaten an zwei Tagen (0,6 + 0,35) nur sehr zweifelhafte Spuren zu finden (kaum angedeutete (?) Fluorescenz mit der Probe von Nencki). In der Nachperiode — id. Daraus folgt, dass der Grund der Urobilinurie sicher nicht in einem Hydrobilirubinüberfluss im Darm zu suchen ist. Ladage kam mit anderer Methodik und an anderen Kranken zu abweichenden Resultaten (9). Es sei auch sogleich bemerkt, dass solche Experimente nur zur Klärung dessen, ob nicht durch Hydrobilirubinüberladung des Darmes eine Urobilinurie bedingt sein könnte, zu gebrauchen sind. Der weitere Schluss, dass ebenso wie mit Hydrobilirubin auch mit Urobilinüberschwemmung des Darmes eine Urobilinurie nicht zu erreichen wäre, ist sehr naheliegend, aber keineswegs zwingend (11).

Trotz dieser negativen Ergebnisse muss vorderhand doch an der ausschliesslich intestinalen Genese des Urobilins festgehalten werden. Die Schwierigkeit des Urobilin-Problems liegt nicht in der Frage, wo das Urobilin entsteht, sondern unter welchen Umständen es aus dem Darm in den Harn gelangt. In dieser Hinsicht ist besonders die Rolle der Leber noch sehr unklar (12). Bevor aber ihr Einfluss auf das Urobilin nicht genauer präcisirt ist, ist es besser, ohne Hypothesen auszukommen und von keiner Insuffisance hépatique zu reden.

Kurz gefasst sind die Ergebnisse der Arbeit folgende:

1. Das Urobilin ist sicher vom Hydrobilirubin Maly's verschieden. Das Urobilin enthält 5,93 pCt. N, während dem Hydrobilirubin ein Stickstoffgehalt von 9,45 pCt. zukommt. Wahrscheinlich besitzen beide Pigmente die gleiche chromophore Gruppe.
2. Die Urobilinausscheidung durch den Harn ist grossen Schwankungen unterworfen. Die Quantitäten des ausgeschiedenen Urobilins stehen in keinem Zusammenhange mit den gleichzeitig ausgeführten Mengen Indicans und der Aetherschwefelsäuren.



3. Weder mit Bilirubin- noch mit Hydrobilirubineinführung in den Darm gelingt es, Urobilinurie hervorzubringen oder zu steigern.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Golubinin für das stetige meiner Arbeit zugewendete Wohlwollen auch hier aufrichtigsten Dank aussprechen zu können. Herrn Prof. Gulewitsch bin ich für seine liebenswürdigste Unterstützung in chemischen Fragen grossen Dank schuldig.

Literatur.

(Die Literatur ist nur soweit angegeben, als sie directe Beziehung zur Arbeit hat. Ein vollständiges Literatur-Verzeichniss findet sich bei: Hildebrandt, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 59.)

1) Maly, Annal. d. Chemie u. Pharmacie. 1872. Bd. CLXIII. S. 77.
2) Garrod u. Hopkins, Journal of Physiology. 1897. S. 451.
3) Huppert, Analyse des Harns. S. 528.
4) Derselbe, Ebenda. S. 861.
5) Hildebrandt, Zeitschr. f. klinische Med. Bd. 59. S. 325.
6) Derselbe, Ebenda. S. 374.
7) Harley, British med. Journal. 1896.
8) Müller, Verhandlung. d. Schlesisch. Gesell. f. vaterl. Cultur. 1892. Sitzung 15. 1. 1892.
9) Ladage, Proefschrift Leyden. 1899.
10) Salkowski, Arbeiten aus dem Pathologischen Institut zu Berlin.
11) Fromholdt, H. S. Bd. 53.
12) Fischler, Das Urobilin. Habilitationsschr. 1906.

XLIX.

Aus dem med.-chem. und pharmakol. Institut der Universität Bern (Director: Prof. Dr. E. Bürgi).

Versuche über die Morphium-Urethannarcose.

Von

Tierarzt Dr. **F. Lindemann** (Petershagen).

Gleichzeitig mit Hauckold[1]) habe ich einer Anregung Bürgi's folgend die Beeinflussung eines narcotischen Medicamentes durch ein zweites Narcoticum untersucht.

Obwohl die Erfahrungen der Chirurgen schon seit langer Zeit zu beweisen schienen, dass die Wirkungen zweier Narcotica sich nicht einfach addiren, sondern in ganz unerwarteter Weise verstärken, fehlen doch die eigentlich wissenschaftlichen Grundlagen für eine solche Auffassung. Der Hauptgrund für diesen Mangel liegt jedenfalls in der in der Praxis üblichen fast ausschliesslichen Verwendung von gasförmigen Narcotica, die sich schwer dosiren lassen. In der Arbeit von Hauckold sind die hauptsächlichsten Arbeiten über diesen Gegenstand, die von Overton (36) und von Honigmann (20) genauer besprochen. Die beiden Autoren kamen zu entgegengesetzten Resultaten. Overton findet, dass sich die Wirkungen zweier Narcotica der Fettreihe einfach addiren. Honigmann nimmt dagegen eine ungewöhnlich hohe Verstärkung der Wirkung bei gleichzeitiger Anwendung zweier Narcotica dieser Gruppe (Chloroform + Aether) an.

Mit den Resultaten Honigmann's stimmen jedenfalls im Allgemeinen die Erfahrungen der Praktiker gut überein. Immerhin dürfte hier zusammenfassend gesagt werden, dass die Chirurgen von der gleichzeitigen Anwendung zweier gasförmiger Narcotica immer mehr abgekommen sind und sich im Allgemeinen der reinen Aethernarcose zugewendet haben. Verstärkung der narcotischen Wirkung eines Medicamentes durch ein zweites ist natürlich nicht identisch mit einer Verbesserung der Narcose, wie übrigens auch Honigmann hervorgehoben hat. Während aber die Praktiker von der Narcotisirung mit zwei verschiedenen gasförmigen Anästhetica wie gesagt im Allgemeinen zurückgekommen sind, hat sich die Morphiuminjection als Einleitung zu irgend einer Narcose immer mehr behauptet und die Scopolamin-Morphium-Narcose das Interesse der praktischen und experimentellen Medicin stark in Anspruch genommen. Jedenfalls aber scheint es nothwendig, durch möglichst genaue Versuche

1) Hauckold, Ueber die Beeinflussung von Narcoticis durch Scopolamin.



die bei den Mischnarcosen vorliegenden quantitativen Verhältnisse zu begründen. Und es schien uns am besten, bei solchen Versuchen von Narcotica auszugehen, welche leicht löslich und daher per os, subcutan oder intravenös gegeben, gut dosirbar sind. Ja es schien uns klar, dass man nur bei Anwendung solcher Medicamente zu sicheren Ergebnissen kommen könne. Ferner wollten wir nicht zwei Narcotica aus der gleichen Gruppe wählen, da zum Beispiel bei der Gleichartigkeit der Wirkung aller Narcotica der Fettreihe, die auf ihrer Löslichkeit in den lipoiden Stoffen des Gehirns beruht, a priori nicht zu erwarten war, dass zwei Vertreter dieser Gruppe sich gegenseitig anders als im Sinne einer Addition beeinflussen würden. Gegen diese Annahme sprechen die Resultate Honigmann's und die Erfahrungen vieler Praktiker; für sie vor Allem das Zeugniss Overton's. Immerhin schien es mir nach diesen Ueberlegungen wahrscheinlicher, mit zwei Medicamenten aus verschiedenen Arzneigruppen ungewöhnliche und wertvolle Resultate zu erhalten. Ich wählte das Morphinum hydrochlor. und das Urethan, während Hauckold die Untersuchung des Scopolamins in Angriff nahm. Eine die Narcose mit gasförmigen Medicamenten einleitende Morphiuminjection wird und wurde von den Chirurgen vielfach angewendet. Wir sehen hier ganz von der Scopolamin-Narcose ab, ebenso von der Morphium-Scopolamin-Aether- und der Morphium-Scopolamin-Chloroform-Narcose.

So lässt Abbe (1) der Stickoxydul-Aether-Narcose eine Morphiuminjection vorausgehen. Riedel (39) giebt vor der Aethernarcose eine Morphiuminjection subcutan eine halbe Stunde vor Beginn der Narcose. Er will den im Gefolge von Aethernarcosen durch Reizung der oberen Luftwege entstehenden Bronchitiden vorbeugen. Uterhardt (51) steigert nun die Riedel'sche Morphiuminjection von 0,01 bis 0,03 g vor der Aethergabe. Tillmanns (49) injicirt 10 bis 20 Minuten vor der Aethernarcose 0,01 bis 0,03 g Morphium und kommt zu einem befriedigenden Resultate. Dagegen hat Kappeler (22) von dieser Narcose einen ungünstigen Gesammteindruck. Auch Witzel (54), Hofmann (19) und v. Mikulicz (33) treten lebhaft für die Aethernarcose ein, nachdem $^3/_4$ bis 1 Stunde vorher Morphium subcutan injicirt ist. Die von den Vorgenannten angewendete Narcose änderte Krömer (30) dahin ab, dass er die Morphiuminjection nicht 45 Minuten, sondern 10 Minuten vor Beginn der Aethernarcose machte. Nach seinen Versuchen an Kaninchen kam Eulenburg (10) zu dem Resultat, dass der Zustand der Centralorgane bei der Aethernarcose in Folge der Morphiumwirkung weniger günstig sei als bei der Chloroformnarcose. Aus Mollo's (34) und Thiersch's (48) klinischen Versuchen geht hervor, dass durch eine vorausgehende Morphiuminjection die Gefahren des Chloroforms in doppelter Weise verringert werden. Die Vortheile der Morphium-Chloroform-Narcose, bestehend in der Abstumpfung der physischen Aufregung, in der Abkürzung oder Beseitigung des Aufregungsstadiums und in dem Verbrauch einer relativ geringen Menge Chloroform, sind von den verschiedensten Seiten klinisch constatirt und nur selten angefochten worden. Demarguay (8) ist z. B. der gegentheiligen Ansicht; er meint, dass man durch diese Combination in keiner Weise die Gefahren der Chloroformnarcose beseitige. Er hält im Gegen-



theil die Verbindung zweier so deprimirend wirkender Substanzen für gefährlich und hat bei seinen Versuchen an Hunden einen plötzlichen Todesfall beobachtet und auch bei Kranken ernste Zufälle gesehen. v. Nussbaum (35) machte die Entdeckung, dass die Chloroformnarcose zwei bis zwölf Stunden festgehalten werden könne, wenn man während der Excitationsperiode oder im Toleranzstadium 0,03 bis 0,06 essigsaures Morphium subcutan injicire. Uterhardt, der nach dem Vorgange Thierfelder's bei einem Potator eine Schulterluxation mit Hülfe einer subcutanen Morphiuminjection reduciren wollte, war gezwungen, den Patienten nachträglich zu chloroformiren und machte dabei die Beobachtung, dass die mit der Morphiuminjection combinirte Narcose ausserordentlich leicht und nach einer sehr geringen Dosis Chloroform eintrat. Um durch die rasche Aufeinanderfolge von Morphium und Chloroform die Aufregung zu vermeiden, injicirt Grosjean (16) 40 Minuten vor der Operation. König (24) injizirt nur 0,01 und geht selten über 0,02 g Morphium hinaus. Er schickt die Injection der Narcose voraus, lässt aber noch während der Narcose, falls es ihm angezeigt scheint, Morphium injiciren. Kappeler kommt zu der Ansicht, dass nach vorausgegangener Injection von Morphinum muriaticum mit der gleichen Menge Chloroform eine grössere Wirkung, d. h. eine schnellere und tiefere Narcose erreicht wird, als ohne solche. Der geringe Verbrauch von Chloroform in der Mischnarcose mindere vielleicht etwas die Gefahr dieser Narcose. Er macht die Injection 20 bis 30 Minuten vor der Operation, ist aber, wie oben angeführt, doch kein besonderer Freund dieser Mischnarcose. Ferner berichtet er über die von den Physiologen Dastre (7) und Morat empfohlene und zuerst von Aubert klinisch verwerthete Atropin-Morphium-Chloroformnarcose. Diese gemischte Narcose soll den Vortheil haben, dass das Brechen, das übrigens nach Aubert unter 40 Narcosen viermal unmittelbar nach dem Erwachen und achtmal später eintrat, seltener sei als bei der Morphium-Chloroform-Narcose, ferner dass Schleim- und Speichelsecretion beseitigt und Hustenreiz unterdrückt werde. Dieses Verfahren wandte Reynier (38) gleichfalls an. Er hatte aber bald einen Todesfall zu verzeichnen, den er wesentlich auf Rechnung der Morphium-Atropin-Wirkung glaubt setzen zu müssen. Er giebt zu, dass das Erregungsstadium bei dieser combinirten Narcose geringer ist, als bei der einfachen Chloroformnarcose, aber ebenso gemeinsam war sämmtlichen Fällen das schwere Erwachen und der längere Schlaf nach der Narcose. Er warnt nach seinen gemachten Erfahrungen vor dieser combinirten Narcose. Dumont (9) verwendet gern die von Dastre empfohlene Lösung, die aus 0,01 Morphium und 0,001 Atropin besteht (vor Aether). Auch Rushmore (41) nennt eine der Aethernarcose vorausgehende Morphium-Atropin-Darreichung selbst bei Kindern (per os) unentbehrlich; das Morphium seiner beruhigenden Eigenschaften wegen, das Atropin, weil es den Speichel und die Schleimsecretion herabsetzt, excitirend wirkt und die Diurese anregt (?). Gibson (14) und Burney schliessen sich dieser Ansicht an. Ebenso behauptet Reinhardt (37), dass, seit Atropin mit Morphium verbunden vor Aethernarcosen verabreicht würden, Pneumonien und Bronchitiden nach Aethernarcose kaum



noch vorkämen. Schliesslich kommt Töpel (50) in seinen „Mischnarcosen" zu dem Schlusssatz, dass die moderne Aethernarcose, bei der die Unterstützungsmittel (Morphium) nur zur Vorbereitung dienen, berufen sein wird, das Chloroform zu verdrängen.

Aus diesen Angaben sowie aus den Mittheilungen anderer Chirurgen geht hervor, dass die einleitende Morphiuminjection vor der eigentlichen Narcose immer noch geübt und im Allgemeinen gerühmt wird. Als für diesen Zweck günstige Momente dürften angeführt werden: 1. die sozusagen fehlende Beeinflussung des Herzens durch das Morphium und 2. die psychische Beruhigung, die über das Excitationsstadium hinaushilft. Ungünstig dagegen ist die lähmende Wirkung des Morphiums auf das Athmungscentrum. Für eine sichere Beurtheilung der Vor- und Nachtheile fehlen uns aber die genauen wissenschaftlichen Grundlagen. Meine Arbeit soll versuchen, sie wenigstens in ihren Anfängen zu schaffen. Als zweites Medikament wählte ich das Urethan, das sich aus bekannten Gründen für das Experimentiren an Kaninchen besonders eignet. Als Versuchsthiere wurden ausschliesslich Kaninchen verwendet, für jedes Experiment ein besonderes Thier. Die Dosen verstehen sich immer pro Kilogramm Körpergewicht. Die Medikamente wurden theils per os mit der Magensonde, theils subcutan unter die Rückenhaut, theils intravenös in die Ohrvene injicirt. Beim Morphium verwendete ich 2 proc. (bei sehr geringen Dosen 2 prom.), bei Urethan 10 proc. bezw. 5 proc. wässerige Lösungen. Das Uebrige ergiebt sich aus den Versuchsprotokollen.

Versuche mit Urethan per os allein.

Versuch 1. Ein graues, weibliches Kaninchen, 1850 g schwer, erhält am 28. 10. 1908, 2 Uhr Nachmittags, 1,5 g Urethan per os. Athmung 126. Puls 168. 2 Uhr 10 Min. Lähmung der Nachhand. Das Thier ist nicht mehr fähig, sich zu erheben; das Bewusstsein ist nicht gestört und die Athmung nicht beeinflusst. 2 Uhr 20 Min. Schmerzempfindung vollständig aufgehoben. Es ist eine tiefe Narcose eingetreten. Cornealreflex nicht mehr vorhanden. 2 Uhr 30 Min.. Athmung 75, regelmässig und kräftig, Puls 170 pro Min., regelmässig und kräftig. Das Kaninchen behält alle möglichen Stellungen bei, die man ihm beibringt. Die Dauer der Narcose beträgt 21 Stunden. Am nächsten Tage, um 11 Uhr Vormittags, wird das Thier wach. Es bestehen jedoch noch Lähmungserscheinungen, die erst um 1 Uhr verschwinden.

Versuch 2. Ein hellgraues weibliches Kaninchen, 2100 g schwer, erhält am 29. 10. 1908, 9 Uhr Vorm., 1 g Urethan per os. Athmung 114, Puls 150. 9 Uhr 12 Min. zeigen sich geringgradige Erregungserscheinungen. Athmung verstärkt. 10 Uhr 15 Min. Lähmungserscheinungen geringen Grades. Das Kaninchen kriecht im Käfig umher, schwankt nur in der Nachhand. Athmung 140, Puls 150 pro Min. 10 Uhr 30 Min. hat sich das Thier bereits wieder erholt und nimmt Nahrung zu sich.

Diese Versuche dienten nur dazu, die für eine Narcose nothwendige Urethanmenge festzustellen. Sie beträgt, wie übrigens aus den von Hauckold vorgenommenen und anderen Experimenten ebenfalls hervorgeht, 1,5 g pro Kilogramm Körpergewicht.

Versuche mit Morphium subcutan allein.

Versuch 3. Ein weisses, männliches Kaninchen (Albino), 2215 g schwer, erhält am 30. 10. 1908, 9 Uhr Vorm., 0,02 g Morphium subcutan. Athmung 118,



Puls 176. 9 Uhr 10 Min. ist die Athmung ruhiger geworden. 9 Uhr 20 Min. zeigen sich die ersten Narcoseerscheinungen. Das Thier liegt lang ausgestreckt im Käfig. 9 Uhr 40 Min. ist tiefe Narcose eingetreten. Athmung 12, Puls 130 in der Minute. Sowohl Athmung als auch Puls sind unregelmässig. Cornealreflex nicht mehr vorhanden. Die Narcose währt 2 Stunden. Von 11 Uhr an verliert sich die Wirkung, das Thier erwacht. Athmung etwas unregelmässig, 23 pro Min. Um 4 Uhr, also nach 7 Stunden, ist fast Erholung eingetreten. Die Pupille, die sich 20 Min. nach Verabreichung des Morphiums verengert hatte, ist nach 7 Stunden wieder erweitert. Die Unempfindlichkeit während der Narcose wurde durch tiefe Nadelstiche festgestellt. 4 Uhr 20 Min. hat sich das Thier wieder völlig erholt.

Versuch 4. Ein schwarzes, männliches Kaninchen, 2095 g schwer, erhält am 2. 11. 1908, 10 Uhr 30 Min. Vorm., 0,01 g Morphium subcutan. Athmung 168, Puls 157 pro Min. 10 Uhr 40 Min. Puls 140 in der Minute, Athmung 35, sie ist unregelmässig, während das Herz regelmässig und kräftig arbeitet. Das Thier sitzt ruhig im Käfig: Narcoseerscheinungen treten nicht ein. Pupillen geringgradig verengert. 11 Uhr 15 Min. ist das Thier wieder etwas lebhafter geworden, nur die Zahl der Athemzüge ist noch vermindert. 11 Uhr 30 Min. hat sich das Thier wieder erholt.

Diese Versuche zeigten, dass mit 0,01 g Morphium hydrochlor. pro Kilogramm Körpergewicht subcutan gegeben, keine Narcose mehr zu erzeugen ist. Dagegen trat nach 0,02 g Morphium hydrochloricum in 40 Minuten eine 2 stündige Narcose ein.

Versuche mit Morphium subcutan und Urethan per os.

Versuch 5. Ein schwarzes weibliches, 1990 g schweres Kaninchen erhält am 3. 11. 1908, 10 Uhr 15 Min. Vorm. 0,01 g Morphium subcutan, um 11 Uhr 35 Min. 1 g Urethan per os. Athmung 140, Puls 190. 11 Uhr 40 Min. Athmung angestrengt 33 pro Min., unregelmässig. Es zeigen sich die ersten Narcoseerscheinungen. Das Thier liegt im Käfig mit dem Kopf auf dem Boden. Es verharrt 5 Min. nach Verabreichung des Urethans in beliebig beigebrachten Stellungen. Pupillen verengert. Schmerzempfindung aufgehoben. 11 Uhr 45 Min. ist tiefe Narcose eingetreten. Cornealreflex nicht mehr vorhanden. Athmung 16, nach dem 3. und 4. Athemzuge setzt sie aus. Die Lidspalten sind fast geschlossen, während sie bei reiner Morphiumnarcose verhältnissmässig weit geöffnet gehalten werden. Die Körpertemperatur ist um 2 Uhr um 1,2 ° zurückgegangen. Puls 140 pro Min., die Athmung etwas angestrengt. Es lässt sich intermittirendes Zittern des Thieres beobachten, gleichsam als ob es fröre. Die Narcose bleibt bei der Temperaturaufnahme vollkommen bestehen. Das Thier schläft während des mehrmaligen Hin- und Hertragens vom Käfig zum Tisch und umgekehrt ruhig weiter. Körperoberfläche ist kalt anzufühlen. Die Temperatur im Mastdarm gemessen beträgt jetzt sogar nur noch 36,7 ° C. Um 9 Uhr 30 Min. erwacht das Thier. Die Narcose hat $9^3/_4$ Std. gedauert. Es ist dem Kaninchen jedoch nur möglich, das Vordertheil des Körpers zu erheben, die Nachhand ist noch gelähmt. Das Thier erholt sich langsam. 22 Stunden nach Verabreichung der Dosen ist noch Lähmung der Hinterhand nachzuweisen. Athmung und Puls kräftig und regelmässig. Pupillen sind wieder erweitert. Das Thier erholt sich mehr und mehr.

Versuch 6. Ein schwarzweisses, männliches, 2450 g schweres Kaninchen erhält am 4. 11., 1 Uhr 30 Min. Nachm. 0,01 g Morphium subcutan und 20 Min. später 0,5 g Urethan per os. Nach 45 Min. ist Narcose eingetreten; sie dauert 1 Stunde.

Versuch 7. Ein grauweisses, männliches Kaninchen, 2000 g schwer, erhält am 5. 11., 9 Uhr 50 Min. Vorm. 0,005 g Morphium subcutan und 20 Min. später 1,0 g Urethan per os. Nach 45 Min. tritt Narcose ein, die 1 Stunde 15 Min. anhält.



Versuch 8. Ein aschblaues, weibliches, 1915 g schweres Kaninchen erhält am 6. 11., 9 Uhr 35 Min. Vorm. 0,005 g Morphium subcutan und 9 Uhr 55 Min. 0,5 g Urethan per os. Puls 165, Athmung 126. 10 Uhr 5 Min. treten die ersten Narcoseerscheinungen auf. Das Kaninchen liegt still im Käfig. 10 Uhr 33 Min. ist Narcose eingetreten. Athmung 47, regelmässig pro Min. Schmerzempfindung aufgehoben. Pupillen verengert. 10 Uhr 55 Min. wird das Kaninchen wach. Die Dauer der Narcose betrug 20 Min. Das Thier schläft jedoch bald nochmals ein, um nach einiger Zeit wieder zu erwachen. Es zeigt starke Benommenheit. Wie bereits bei anderen Versuchen beobachtet wurde, haben die Thiere immer das Bestreben, den Kopf aufzulegen. Nach $6^1/_4$ Stunden ist die Schmerzempfindung noch herabgesetzt. Um 4 Uhr 30 Min. ist Erholung eingetreten.

Versuch 9. Ein hellgraues, männliches, 2075 g schweres Kaninchen erhält am 9. 11., 9 Uhr 5 Min. Vorm. 0,0025 g Morphium subcutan und 9 Uhr 25 Min. 0,5 g Urethan per os. Athmung 88, Puls 172. 9 Uhr 40 Min. Athmung 44 pro Min. regelmässig. Pupillen nicht verändert. 10 Uhr 5 Min. leichte Narcoseerscheinungen, es tritt Schlaf ein. Schmerzempfindung wenig herabgesetzt. Die leichte Narcose dauert eine halbe Stunde. Sobald man dem Thier tiefe Nadelstiche beibringt, hebt es den Kopf und zuckt zusammen, schläft aber kurz darauf weiter. Es zeigt noch einige Zeit benommenes Wesen. Der Puls ist während dieser Zeit unverändert geblieben. 11 Uhr 40 Min. hat sich das Thier vollständig erholt.

Versuch 10. Ein dunkelgraues, weibliches, 1875 g schweres Kaninchen erhält am 9. 11., 2 Uhr Nachm. 0,005 g Morphium subcutan und 2 Uhr 25 Min. 0,25 g Urethan per os. Puls 198, Athmung 148. 2 Uhr 35 Min. Athmung 41 in der Min., nicht ganz regelmässig. Pupillen verengert. 2 Uhr 40 Min. sitzt das Thier in der Ecke und schliesst die Lidspalten. Das Kaninchen verharrt in ihm beigebrachten Stellungen, ohne dass jedoch tiefe Narcose eintritt. Dieser Zustand dauert 35 Min. Schmerzempfindung einige Zeit fast aufgehoben. 3 Uhr 30 Min. hat sich das Thier wieder erholt.

Versuch 11. Ein graues, weibliches, 1590 g schweres Kaninchen erhält am 10. 11., 10 Uhr 30 Min. Vorm. 0,005 g Morphium subcutan und 10 Uhr 50 Min. 0,125 g Urethan per os. Puls 210, Athmung 150. 11 Uhr 10 Min. Athmung 43 pro Min. 11 Uhr 15 Min. ist das Thier benommen, Puls nicht verändert. 12 Uhr 30 Min. ist vollkommene Erholung eingetreten.

Versuch 12. Ein grauweisses, männliches, 1515 g schweres Kaninchen erhält am 11. 11., 10 Uhr 40 Min. Vorm. 0,0025 g Morphium subcutan und 11 Uhr 0,25 g Urethan per os. Puls 178, Athmung 75. 11 Uhr 20 Min. Athmung 42, Puls 168. Keine Narcoseerscheinungen. 11 Uhr 40 Min. Anzahl der Athemzüge noch herabgesetzt. 12 Uhr vollste Erholung.

Bei diesen Versuchen bin ich, nachdem einmal festgestellt war, dass mit 0,01 g Morphium subcutan und 1,0 g Urethan per os eine Narcose zu erzielen war, so vorgegangen, dass ich immer zuerst mit dem einen, dann mit dem anderen Narcoticum auf die Hälfte heruntergegangen bin. (Siehe Tabelle.) Ich konnte schliesslich noch mit 0,0025 g Morphium und 0,5 g Urethan Narcose erzeugen; mit den Dosen 0,005 g Morphium subcutan und 0,125 g Urethan per os, sowie 0,0025 g Morphium subcutan und 0,25 g Urethan nicht mehr.

Versuch 13. Ein grauweisses, männliches, 1360 g schweres Kaninchen erhält am 12. 11., 10 Uhr 20 Min. Vorm. 0,005 g Morphium subcutan und 10 Uhr 40 Min. 0,75 g Urethan per os. Puls 146, Athmung 80. 10 Uhr 40 Min. Athmung 60, regelmässig. Puls 140. 10 Uhr 50 Min. Lähmung der Nachhand. Starke Benommenheit

und Schläfrigkeit lassen das Thier lang am Boden liegen. 11 Uhr tiefe Narcose. Cornealreflex nicht mehr vorhanden. 11 Uhr 30 Min. Athmung 33, etwas unregelmässig, Puls nicht verändert. Kaninchen liegt 3 Std. lang in tiefer Narcose. Auf irgend welche Reize, Berührung der Cornea, Nadelstiche reagirt das Thier nicht. Die Augenlider bleiben während der Narcose fest geschlossen. Als das Kaninchen um 2 Uhr erwacht, kann es sich wegen starker Lähmung der Nachhand nicht erheben. Athmung 68, Puls 153. Erst am 5 Uhr hat sich das Thier einigermaassen von der Narcose erholt.

Versuch 14. Ein weissgraues, männliches, 1670 g schweres Kaninchen erhält am 13. 11., 10 Uhr 40 Min. Vorm. 0,0025 g Morphium subcutan und um 11 Uhr 0,75 g Urethan per os. Nach 45 Min. tritt tiefe Narcose ein, die 3 Std. 5 Min. dauert.

Versuch 15. Ein gelbes, weibliches, 2080 g schweres Kaninchen erhält am 16. 11., 9 Uhr 5 Min. Vorm. 0,00125 g Morphium subcutan und 9 Uhr 25 Min. 0,75 g Urethan per os. Nach 40 Min. schläft das Thier fest. Die Narcose dauert 2 Std. 35 Min.

Versuch 16. Ein weissgraues, männliches, 2200 g schweres Kaninchen erhält am 17. 11., 9 Uhr Vorm. 0,000625 g Morphium subcutan und 9 Uhr 20 Min. 0,75 g Urethan per os. Athmung 114, Puls 180. 9 Uhr 35 Min. Athmung 74 in der Minute, regelmässig und kräftig. 9 Uhr 40 Min. starke Lähmung. Schmerzempfindung herabgesetzt. 9 Uhr 50 Min. ist Narcose eingetreten, Schmerzempfindung aufgehoben. 10 Uhr Athmung 49, regelmässig in tiefer Narcose, Puls 178, regelmässig und kräftig. Auch hier sind die Lidspalten ziemlich geschlossen im Gegensatz zu der Narcose, bei der überwiegend Morphium gegeben wurde. 11 Uhr 30 Min. leichtes Zittern, besonders an den Hinterschenkeln. 12 Uhr Puls 230, regelmässig, etwas pochend; Kaninchen erwacht, schläft aber nach wenigen Minuten weiter, um nach 15 Min. wieder wach zu werden. Lähmung und Benommenheit bestehen noch. Von 4 Uhr an erholt sich das Thier mehr und mehr.

Versuch 17. Ein graues, weibliches, 1820 g schweres Kaninchen erhält am 17. 11., 10 Uhr 45 Min. Vorm. 0,0003125 g Morphium subcutan und 10 Uhr 25 Min. 0,75 g Urethan per os. Athmung 80, Puls 145. 11 Uhr Athmung 47, kräftig und regelmässig. Puls 150. Das Thier sitzt schläfrig in einer Ecke, ist aber auf Berührung sehr empfindlich. 11 Uhr 45 Min. 65 Athemzüge und 196 Pulse. Sowohl Respiration als auch Herzfunction sind regelmässig und kräftig. Schmerzempfindung nicht herabgesetzt. 12 Uhr ist Erholung eingetreten, ohne dass weder Narcose noch Schlaf eintraten.

Bei diesen Versuchen ging ich von der immer gleich bleibenden Urethandosis von 0,75 g aus, während ich mit den Morphiumdosen herunterging. Als erste Morphiumdosis wählte ich 0,005 g. Ich konnte aber bei diesen Versuchen noch mit 0,000625 eine zweistündige Narcose erzeugen. Im Allgemeinen nahm bei dieser Versuchsreihe ebenso wie bei der vorhergehenden die Dauer der Narcosen mit den Mengen der Arzneimittel ab.

Versuch 18. Ein graues, männliches, 2300 g schweres Kaninchen erhält am 18. 11., 9 Uhr 10 Min. Vorm. 0,01 g Morphium subcutan und 9 Uhr 30 Min. 0,25 g Urethan per os. Athmung 120, Puls 208. 9 Uhr 40 Min. Athmung 36, etwas unregelmässig. Puls regelmässig, 160. Das Kaninchen sitzt sehr benommen in der Käfigecke. 10 Uhr liegt das Thier langgestreckt am Boden, es ist vollständige Narcose eingetreten. Athmung 26 in der Minute. Pupillen verengert. Es tritt jedoch bald ein Wechsel in der Weite der Pupillen ein. Schmerzempfindung aufgehoben. Auf tiefe Stiche in die Muskulatur werden keine Schmerzen geäussert. Cornealreflex nicht mehr vorhanden. 11 Uhr 20 Min. ist die Narcose vorbei. Das Kaninchen sitzt nur noch ermattet und schläfrig im Käfig. Um 3 Uhr hat sich das Thier wieder erholt.

Versuch 19. Ein graues, weibliches, 1885 g schweres Kaninchen erhält am 19. 11., 9 Uhr 5 Min. Vorm. 0,01 g Morphium subcutan und 9 Uhr 30 Min. 0,125 g Urethan per os. Nach 55 Min. tritt tiefe Narcose ein, die eine Stunde dauert.

Versuch 20. Ein graues, männliches, 2230 g schweres Kaninchen erhält am 19. 11., 2 Uhr 10 Min. Nachm. 0,01 g Morphium subcutan und 2 Uhr 35 Min. 0,0625 g Urethan per os. Puls 190, Athmung 128. 2 Uhr 40 Min. Athmung 47 in der Minute, Puls unverändert. 3 Uhr Athmung 24 in der Minute, regelmässig. Das Kaninchen zeigt Benommenheit und Mattigkeit, liegt mit dem Kopf auf dem Boden, erhebt sich aber von Zeit zu Zeit. Puls 178. 3 Uhr 15 Min. tritt Schlaf ein. Schmerzempfindung fast aufgehoben. Cornealreflex ist vorhanden. Es tritt keine Narcose ein. Bis 3 Uhr 45 Min. schläft das Kaninchen. Athmung 40, Puls 153, regelmässig. Von 4 Uhr an erholt sich das Thier.

Bei diesen Versuchen blieb die Morphiumdosis immer dieselbe (0,01) und es wurde mit den Urethandosen heruntergegangen; 0,125 g Urethan erzeugten bei diesen Experimenten noch Narkose, 0,0625 g wenigstens noch Schlaf.

Versuche mit Urethan subcutan.

Versuch 21. Ein aschgraues, weibliches, 1790 g schweres Kaninchen erhält am 20. 11., 3 Uhr 50 Min. Nachm. 1 g Urethan subcutan. Athmung 114, Puls 160. 3 Uhr 57 Min. Lähmungserscheinungen in der Nachhand, ebenso geringgradige Erregung des Thieres. Bewusstsein ist nicht gestört, die Schmerzempfindung nicht herabgesetzt. 4 Uhr 90 Athemzüge. 4 Uhr 20 Min. ist Narcose eingetreten. Legt man das Kaninchen auf den Rücken, so bleibt es mit hochgehobenen Füssen liegen. Schmerzempfindung aufgehoben. Puls 162 pro Minute. Athmung 68. Cornealreflex nicht mehr vorhanden. 5 Uhr 50 Min. erwacht das Thier. Bewegt sich mühsam vorwärts, sobald man es antreibt. Das Hintertheil ist gelähmt. 6 Uhr 20 Min. ist das Thier noch stark benommen und gelähmt, reagirt jedoch etwas auf Nadelstiche. 7 Uhr ist vollste Erholung eingetreten.

Versuch 22. Ein schwarzes, weibliches, 1300 g schweres Kaninchen erhält am 21. 11., 10 Uhr 40 Min. Vorm. 0,75 g Urethan subcutan. Athmung 116, Puls 168. 10 Uhr 55 Min. Lähmung der Nachhand. 11 Uhr Lähmung der vorderen Extremitäten. Das Thier scheint aufgeregt. Athmung ist unverändert. 11 Uhr 10 Min. schwere Benommenheit. Athmung 75 und zwar recht intensiv. Das Kaninchen äussert andauernd Erregung und versucht sich fortzubewegen. Schlaf tritt nicht ein. 4 Uhr ist das Thier noch sehr benommen, hält die Augenlider halb geschlossen. 5 Uhr 30 Min. ist Erholung eingetreten.

Wir sehen aus diesen Versuchen, dass 0,75 Urethan nicht mehr narcotisch wirkt, wohl aber 1,0.

Versuche mit Morphium subcutan und Urethan subcutan.

Versuch 23. Ein schwarzes, männliches, 1910 g schweres Kaninchen erhält am 23. 11., 9 Uhr Vorm. zuerst 0,25 g Urethan subcutan und 9 Uhr 20 Min. 0,01 g Morphium subcutan. Puls 180, Athmung 105. 9 Uhr 23 Min. Athmung 100, etwas unregelmässig. 10 Uhr 5 Min. 25 unregelmässige Athemzüge. 175 regelmässige Pulse. Es ist Narcose eingetreten. Schmerzempfindung aufgehoben. Cornealreflex nicht vorhanden. Auf tiefe Nadelstiche erfolgt keine Reaction. 11 Uhr Athmung 21, unregelmässig. 11 Uhr 35 Min. wird das Thier wach. Es legt sich jedoch wieder nieder, um weiter zu schlafen. Das Kaninchen zeigt noch starke Benommenheit, sitzt schläfrig in der Ecke. Von 12 Uhr an erholt es sich bei 51 Athemzügen und 188 regelmässigen Pulsen.



Da sich bei diesem Versuche herausstellte, dass sich die Narcose, wenn man zuerst Urethan und dann Morphium gab, erst spät einstellte, und da aus einigen Controllversuchen, die hier nicht angeführt wurden, hervorging, dass bei dieser Reihenfolge (zuerst Urethan) die Narcoseerscheinungen sehr inconstant waren, habe ich von da an regelmässig zuerst Morphium, dann Urethan gegeben. Der Grund, warum dann, wenn man zuerst Urethan gab, keine sicheren Resultate zu erzielen waren, liegt wohl in der Thatsache, dass das Urethan rascher zur Wirkung kommt als das Morphium, so dass im Augenblicke, wo die Morphiumwirkung anfängt, die Urethanwirkung zum Theil schon vorüber ist.

Versuch 24. Ein braunes, weibliches, 1960 g schweres Kaninchen erhält am 24. 11., 10 Uhr 40 Min. Vorm. 0,01 g Morphium subcutan und 10 Uhr 55 Min. 0,125 g Urethan subcutan. Athmung 80, Puls 130. 11 Uhr 20 Min. Athmung 43, regelmässig. Das Kaninchen sitzt stark benommen im Käfig. 11 Uhr 25 Min. äussert das Thier auf tiefe Nadelstiche nur noch geringgradige Schmerzen. 11 Uhr 30 Min. sind tiefer Schlaf und vollständige Analgesie eingetreten. Das Kaninchen liegt mit aufgestütztem Kopf und von sich gestreckten Beinen im Käfig. 12 Uhr 45 Min. hört die Narcose auf. Das Tier ist aber noch stark benommen. 1 Uhr 30 Min. Athmung 51, regelmässig, Puls 121, kräftig; es ist Erholung eingetreten.

Versuch 25. Ein schwarzes, weibliches, 1700 g schweres Kaninchen erhält am 24. 11., 1 Uhr 50 Min. Nachm. 0,01 g Morphium subcutan und 15 Min. später 0,0625 g Urethan subcutan. Puls 180, Athmung 100. 2 Uhr 20 Min. schläft das Thier. Schmerzempfindung stark herabgesetzt. 2 Uhr 30 Min. Schmerzempfindlichkeit nicht mehr vorhanden. 2 Uhr 45 Min. Athmung 15 in der Minute, aussetzend. 3 Uhr 45 Min. Athmung regelmässig 20. Puls 130. 3 Uhr 50 Min. erwacht das Kaninchen, um bald wieder weiterzuschlafen. 4 Uhr 30 Min. Athmung 20, Puls 132, regelmässig. Das Thier wird von Zeit zu Zeit wach, um wieder in leichten Schlaf zu verfallen. 5 Uhr 15 Min. 45 Athemzüge und 141 regelmässige Pulse pro Minute. Das Kaninchen erholt sich mehr und mehr.

Versuch 26. Ein schwarzes, weibliches, 2600 g schweres Kaninchen erhält am 25. 11., 9 Uhr 15 Min. Vorm. 0,01 g Morphium und 15 Min. später 0,03125 g Urethan, beides subcutan. Puls 167, Athmung 140. 9 Uhr 35 Min. Athmung 72 pro Minute. 10 Uhr 55 Athemzüge. Schmerzempfindung stark herabgesetzt, Puls nicht verändert. 11 Uhr 60 regelmässige Athemzüge, das Tier liegt benommen in der Ecke, legt hie und da den Kopf auf den Boden. Verengerung der Pupillen nicht festzustellen. 11 Uhr 15 Min. ist das Thier noch benommen, erholt sich jedoch mehr und mehr. Pupillen erscheinen etwas erweitert. Puls regelmässig 160. Es ist weder Narcose noch Schlaf eingetreten.

Bei diesen Versuchen blieb die Morphiumdosis immer die gleiche, 0,01. Dabei erzeugt noch 0,0625 Urethan Narcose.

Versuch 27. Ein weissgraues, weibliches, 2000 g schweres Kaninchen erhält am 26. 11, 9 Uhr 20 Min. Vorm. 0,005 g Morphium subcutan und 20 Min. später 0,5 g Urethan subcutan. Puls 140, Athmung 70. 9 Uhr 50 Min. liegt das Thier in Narcose. Es ist ruhig eingeschlafen, ohne auch nur irgend eine Erregungserscheinung zu zeigen. Schmerzempfindung vollständig aufgehoben. Athmung 20 in der Minute. Pupillen erweitert. Cornealreflex besteht nicht mehr. 10 Uhr 30 Min. 156 regelmässige Pulse in der Minute. 1 Uhr erwacht das Thier und erholt sich nach und nach. 1 Uhr 45 Min. 44 regelmässige Athemzüge. Es ist noch Lähmung vorhanden. Das auf den Rücken gelegte Thier vermag nicht sich in die natürliche Lage zu bringen. Schmerzempfindung noch bedeutend herabgesetzt. 3 Uhr äussert das Kaninchen immer noch Mattigkeit, erholt sich von jetzt ab aber mehr und mehr.



Versuch 28. Ein aschblaues, 1800 g schweres, weibliches Kaninchen erhält am 27. 11., 10 Uhr 5 Min. Vorm. 0,0025 g Morphium subcutan und 10 Uhr 15 Min. 0,5 g Urethan subcutan. Narcose nach 30 Minuten. Dauer 1 Stunde 25 Minuten.

Versuch 29. Ein schwarzes, männliches, 2060 g schweres Kaninchen erhält am 28. 11., 9 Uhr 30 Min. Vorm. 0,00125 g Morphium subcutan und 9 Uhr 40 Min. 0,5 g Urethan subcutan. Nach einer Stunde tritt Narcose ein, die 35 Min. anhält.

Versuch 30. Ein schwarzes, männliches, 1400 g schweres Kaninchen erhält am 30. 11., 2 Uhr 15 Min. Nachm. 0,000625 g Morphium subcutan und 2 Uhr 35 Min. 0,5 g Urethan subcutan. Athmung 108, Puls 152. 2 Uhr 50 Min. zeigt das Kaninchen die ersten Lähmungserscheinungen, versucht im Käfig umherzukriechen. 3 Uhr 80 regelmässige Athemzüge, Puls 160. Das Thier schläft jetzt und verharrt in ihm beigebrachter Rückenlage. Schmerzempfindung nicht ganz aufgehoben. Cornealreflex ist vorhanden. 3 Uhr 30 Min. erwacht das Kaninchen, zeigt aber noch stark benommenes Wesen. Nach 2 Stunden ist Erholung eingetreten.

Versuch 31. Ein hellgelbes, weibliches, 2000 g schweres Kaninchen erhält am 1. 12., 9 Uhr 15 Min. Vorm. 0,0003125 g Morphium subcutan und 9 Uhr 30 Min. 0,5 g Urethan subcutan. Athmung 126, Puls 143. 9 Uhr 50 Min. sind Athmung und Puls unverändert. Schmerzempfindung nur wenig herabgesetzt. Das Thier zeigt Lähmung der Hinterhand und äussert Mattigkeit. Narcose tritt nicht ein. 12 Uhr 100 regelmässige Athemzüge und 160 kräftige Pulse.

Diese Versuchsserie ist gewissermassen das umgekehrte der vorhergehenden. Es wurden regelmässig 0,5 Urethan gegeben und mit den Morphiumdosen heruntergegangen. Dabei erzeugten noch 0,000625 Morphium Narcose. Diese Versuche stimmen ganz genau mit den analogen Versuchen überein, bei welchem das Urethan per os gegeben wurde.

Versuch 32. Ein aschgraues, männliches, 1410 g schweres Kaninchen erhält am 2. 12., 9 Uhr 45 Min. Vorm. 0,005 g Morphium subcutan und 10 Uhr 5 Min. 0,25 g Urethan subcutan. Puls 162, Athmung 128. 10 Uhr 20 Min. liegt das Thier schläfrig im Käfig. 10 Uhr 30 Min. 50 kräftige Athemzüge. 10 Uhr 35 Min. tiefe Narcose. Schmerzempfindung aufgehoben. Cornealreflex nicht mehr vorhanden. 11 Uhr 32 Athemzüge und 163 Pulse. Das Thier verharrt in Seiten- und Rückenlage. Pupillen verengert. 11 Uhr 30 Min. erwacht das Kaninchen. Von 12 Uhr an erholt sich das Thier.

Versuch 33. Ein grauweisses, männliches, 1380 g schweres Kaninchen erhält am 3. 12., 2 Uhr Nachm. 0,005 g Morphium subcutan, um 2 Uhr 20 Min. 0,125 Urethan subcutan. Nach 40 Min. liegt das Thier in tiefer Narcose, die 30 Min. bestehen bleibt.

Versuch 34. Ein weisses, 2400 g schweres, weibliches Kaninchen erhält am 4. 12., 9 Uhr 35 Min. Vorm. 0,0025 g Morphium subcutan und 9 Uhr 55 Min. 0,25 g Urethan subcutan. Nach 1 Stunde 5 Min. tritt Narcose ein; sie dauert 20 Min.

Versuch 35. Ein schwarzweisses, männliches, 1850 g schweres Kaninchen erhält am 4. 12., 1 Uhr 45 Min. Nachm. 0,00125 g Morphium subcutan und 2 Uhr 5 Min. 0,25 g Urethan subcutan. Puls 170, Athmung 128. 2 Uhr 15 Min. 130 Athemzüge und 140 Pulse. Das Kaninchen sitzt ruhig in einer Ecke; Narcoseerscheinungen werden nicht beobachtet. Von 3 Uhr an ist dem Thier nichts mehr anzumerken.

Versuch 36. Ein blaugraues, weibliches, 1640 g schweres Kaninchen erhält am 7. 12., 1 Uhr 50 Min. Nachm. 0,0025 g Morphium subcutan und 2 Uhr 10 Min. 0,125 g Urethan subcutan. Puls 160, Athmung 144. 2 Uhr 20 Min. 70 regelmässige



Athemzüge. Das Kaninchen sitzt ruhig im Käfig. 2 Uhr 30 Min. Pupillen verengert. Puls 150 in der Minute. 3 Uhr 30 Min. sind Puls und Athmung wieder normal, das Thier hat sich gut erholt.

Bei diesen Versuchen wurden successive die Mengen der beiden Narcotica vermindert; dabei wurde noch mit 0,0025 g Morphium und 0,25 Urethan Narcose hervorgerufen, auch dies wieder in guter Uebereinstimmung mit den Versuchen, bei welchen das Urethan per os gegeben wurde.

Versuche mit Urethan intravenös.

Versuch 37. Ein weissgraues, männliches, 2260 g schweres Kaninchen erhält am 7. 12., 2 Uhr 20 Min. Nachm. 0,6 g Urethan intravenös. Puls 124, Athmung 80. Während der Verabreichung des Urethans kommt es bereits zu tiefer Narcose. Cornealreflex nicht mehr vorhanden. Schmerzempfindung aufgehoben. Beim Hochheben des Thieres hängt der Kopf herab, es ist vollständige Erschlaffung der willkürlichen Musculatur eingetreten. Die Lidspalten sind geschlossen. 2 Uhr 40 Min. versucht das Thier bei starker Lähmung der Extremitäten sich im Käfig fortzubewegen, liegt aber sofort wieder in tiefer Narcose. Veränderungen an der Pupille sind nicht zu beobachten. 2 Uhr 50 Min. Athmung 47 in der Min., gleichmässig und kräftig. Puls regelmässig 150. 3 Uhr erwacht das Thier, es kriecht, ohne die Extremitäten recht gebrauchen zu können, im Käfig umher, und zwar zeigt das Thier das Bestreben, den Kopf möglichst hoch zu tragen. Schmerzempfindung noch bedeutend herabgesetzt. Von 3 Uhr 45 Min. an tritt Erholung ein. 4 Uhr 15 Min. ist jegliche Lähmung verschwunden.

Versuch 38. Ein schwarzes, weibliches, 2290 g schweres Kaninchen erhält am 8. 12., 9 Uhr 35 Min. Vorm. 0,4 g Urethan intravenös. Im Augenblicke der Injection tritt Narcose ein und zwar auf die Dauer von 10 Min.

Versuch 39. Ein graues, männliches, 2120 g schweres Kaninchen erhält am 8. 12., 3 Uhr Nachm. 0,2 g Urethan intravenös. Während der Einspritzung tritt sofort Narcose ein, aber nur auf die Dauer von 3 Min.

Versuch 40. Ein weissgraues, weibliches, 2180 g schweres Kaninchen erhält am 10. 12., 2 Uhr 15 Min. Nachm. 0,1 g Urethan intravenös. Puls 170, Athmung 120. Nach dieser Injection zeigt das Thier erhöhte Athemfrequenz. Lähmung nicht vorhanden. Schmerzempfindung nicht herabgesetzt. Das Kaninchen sitzt ruhig ohne irgendwelche Erscheinungen der Erregung, die bei den übrigen intravenösen Versuchen sich zeigten, mit erhobenem Kopfe im Käfig.

Die Injectionen wurden jedesmal in die Ohrvene gemacht. Es zeigte sich bei diesen Versuchen, dass die Narcose, die auch noch mit 0,2 Urethan, dagegen mit 0,1 g nicht mehr zu erzielen war, sehr rasch eintrat und nur kurze Zeit dauerte.

Versuche mit Morphium subcutan und Urethan intravenös.

Versuch 41. Ein schwarzweisses, männliches, 2250 g schweres Kaninchen erhält am 10. 12. Nachm. 1 Uhr 40 Min. 0,01 g Morphium subcutan und um 2 Uhr 0,1 g Urethan intravenös. Puls 160, Athmung 134. Das Kaninchen ist bei der Urethangabe sofort narcotisirt. Athmung 31 in der Minute. Schmerzempfindung völlig aufgehoben. Cornealreflex besteht nicht mehr. 2 Uhr 30 Min. Athmung 20. 3 Uhr Puls 90, regelmässig und kräftig. 4 Uhr erwacht das Kaninchen, ist noch sehr benommen, Schmerzempfindung herabgesetzt. Erst von 6 Uhr an tritt Erholung ein.

Versuch 42. Ein weissschwarzes, männliches, 1340 g schweres Kaninchen erhält am 11. 12. 2 Uhr Nachm. 0,01 g Morphium subcutan und nach 20 Min. 0,05 g Urethan intravenös. Athmung 115, Puls 143. Unmittelbar nach Verabreichen des Urethans liegt das Kaninchen in tiefer Narcose; sie dauert jedoch nur 5 Min. Schmerzempfindung aufgehoben. Nach 5 Min. richtet sich das Thier auf. Schmerzempfindung nach dem Erwachen stark herabgesetzt. Von 4 Uhr an tritt Erholung ein. Keine Lähmungserscheinungen mehr.

Versuch 43. Ein weissgraues, weibliches, 1555 g schweres Kaninchen erhält am 12. 12. 9 Uhr 10 Min. Vorm. 0,01 g Morphium subcutan und 9 Uhr 30 Min. 0,025 g Urethan intravenös. Puls 146, Athmung 140. Gleich nach der Urethaninjection lässt sich eine kurz andauernde Lähmung erkennen. Nachher zeigt das Thier nur Mattigkeit. 9 Uhr 55 Min. Athmung 80, Puls 130 in der Minute. Schmerzempfindung nur wenig herabgesetzt. 11 Uhr 30 Min. hat sich das Kaninchen wieder erholt.

Versuch 44. Ein weisses, männliches Kaninchen (Albino), 1730 g schwer, erhält am 14. 12. 9 Uhr 20 Min. Vorm. 0,005 g Morphium subcutan und 9 Uhr 40 Min. 0,1 g Urethan intravenös. Athmung 130, Puls 170. Unmittelbar nach der Urethaninjection verfällt das Thier in tiefen Schlaf. Schmerzempfindung aufgehoben. Cornealreflex ist vorhanden. 9 Uhr 50 Min. Athmung 40 in der Minute. 10 Uhr 20 Min. richtet sich das Thier auf, um jedoch sofort wieder einzuschlafen. 10 Uhr 30 Min. ist die Narcose vorüber. 11 Uhr 10 Min. Athmung 50 und Puls 160 in der Minute. Das Kaninchen ist noch etwas ermattet, hat sich nach einer Stunde vollständig erholt.

Versuch 45. Ein grauweisses, weibliches, 1550 g schweres Kaninchen erhält am 15. 12. 2 Uhr 10 Min. Nachm. 0,0025 g Morphium subcutan und 2 Uhr 30 Min. 0,1 g Urethan intravenös. Puls 156, Athmung 136. 2 Uhr 45 Min. Athmung 92, Puls 140 pro Minute. Schmerzempfindung nicht herabgesetzt. 3 Uhr 45 Min. 85 Athemzüge. Das Thier hat nur wenige Augenblicke Müdigkeitsgefühle verrathen. Narcose ist nicht eingetreten.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass bei intravenöser Injection von Urethan durch Morphium nur eine wenig über der algebraischen Summe beider narcotischer Wirkungen liegende Verstärkung der Narcose zu erzielen ist. Es darf aber nicht vergessen werden, dass bei diesen kleinen intravenösen Urethandosen die Narcosedauer nur eine ganz kurze ist, sodass selbst wenn die Wirkungen beider Narcotica zusammenfallen, nur eine sehr kurz dauernde Verstärkung zu erwarten steht, die der Beobachtung entgehen kann.

Intravenöse Morphiuminjectionen.

Versuch 46. Ein rothbraunes, weibliches, 2770 g schweres Kaninchen erhält am 16. 12. 3 Uhr 15 Min. Nachm. 0,01 g Morphium intravenös. Athmung 145, Puls 180. 3 Uhr 25 Min. sitzt das Thier schläfrig im Käfig. 3 Uhr 35 Min. Athmung 21, Puls 178 in der Minute; Kaninchen liegt in leichtem Schlaf. Um 4 Uhr ist Narcose eingetreten. Schmerzempfindung aufgehoben. Athmung 36 pro Minute regelmässig. Cornealreflex nicht mehr vorhanden. 4 Uhr 30 Min. Athmung 30, Puls 130. 5 Uhr erwacht das Thier, ist aber noch sehr benommen. 5 Uhr 15 Min. 50 Athemzüge, 160 regelmässige kräftige Pulse. 6 Uhr hat sich das Kaninchen gut erholt.

Versuch 47. Ein schwarzweisses, weibliches, 2440 g schweres Kaninchen erhält am 17. 12. 2 Uhr 25 Min. Nachm. 0,006 g Morphium intravenös. Puls 160, Athmung 135. 2 Uhr 40 Min. 26 unregelmässige Athemzüge. 3 Uhr Athmung 19, Puls kräftig 100 pro Minute. Von 3 Uhr 45 Min. an erholt sich das Kaninchen von der geringgradigen Benommenheit.

Aus diesen beiden Versuchen, sowie aus verschiedenen hier nicht in extenso veröffentlichten Experimenten geht hervor, dass man mit 0,1 Morphium intravenös gerade noch eine in 45 Minuten auftretende Narcose bekommt. Hier und da erhielt ich mit 0,01 Morphium keine rechte Narcose mehr, nur leichten Schlaf. Mit 0,009 bis 0,006 Morphium erhielt ich weder Narcose noch Schlaf.

Morphium intravenös und Urethan intravenös.

Versuch 48. Ein schwarzweisses, männliches, 2010 g schweres Kaninchen erhält am 18. 12. 9 Uhr 15 Min. Vorm. 0,006 g Morphium intravenös und 9 Uhr 25 Min. 0,1 Urethan intravenös. Puls 161, Athmung 112. 9 Uhr 30 Min. schläft das Thier fest, ohne dass es auf tiefe Nadelstiche irgendwelche Schmerzen äussert. 9 Uhr 45 Min. Athmung 46 in der Minute. Cornealreflex nicht mehr vorhanden. 10 Uhr 35 Min. Athmung 38 regelmässig pro Min. 10 Uhr 45 Min. ist die Narcose aufgehoben. Das Kaninchen trinkt Wasser, legt sich aber bald wieder nieder um zu schlafen. Von 11 Uhr ab erholt sich das Thier mehr und mehr. Um 12 Uhr ist keine Mattigkeit mehr zu beobachten.

Versuch 49. Ein weisses, weibliches Kaninchen (Albino), 1340 g schwer, erhält am 18. 12. 9 Uhr 50 Min. Vorm. 0,003 g Morphium intravenös und um 10 Uhr 0,1 g Urethan intravenös. Puls 180, Athmung 124. 10 Uhr 15 Min. Athmung 24 regelmässig. Puls 168 pro Minute. Das Thier sitzt benommen im Käfig, ohne dass weder jetzt noch später Narcose oder Schlaf eintreten. Herzfunction nicht verändert. Um 12 Uhr hat sich das Kaninchen sehr gut erholt.

Versuch 50. Ein weissgraues, männliches, 1600 g schweres Kaninchen erhält am 19. 12. 9 Uhr 15 Min. Vorm. 0,006 g Morphium intravenös und 9 Uhr 25 Min. 0,05 g Urethan intravenös. Puls 180, Athmung 90. 9 Uhr 30 Min. Bewusstsein stark herabgesetzt. 9 Uhr 35 Min. liegt das Thier in Narcose; Schmerzempfindung vollkommen aufgehoben. 9 Uhr 40 Min. wird das Kaninchen wieder wach. Schmerzempfindung herabgesetzt. Athmung 48, Puls 170 in der Minute. Bei Berührung erhebt sich das Thier sofort. Es sitzt etwas benommen im Käfig und hat bis 11 Uhr 30 Min. leichten Schlaf. Nach einer halben Stunde ist Erholung eingetreten.

Versuch 51. Ein graubraunes, 1250 g schweres, männliches Kaninchen erhält am 21. 12. 9 Uhr 50 Min. Vorm. 0,006 g Morphium intravenös und um 10 Uhr 0,025 g Urethan intravenös. Puls 175, Athmung 140. Bald nach der Morphiuminjection Zahl der Athemzüge 60. Nach Verabreichung des Urethans sofort Zeichen der Ermüdung. Puls 170. Schlaf tritt jedoch nicht ein. 10 Uhr 15 Min. Athmung 60 in der Minute. Schmerzempfindung wenig herabgesetzt. Um 11 Uhr hat sich das Thier erholt.

Versuch 52. Ein weisses, weibliches, 1350 g schweres Kaninchen erhält am 22. 12. Vorm. 10 Uhr 0,006 g Morphium intravenös und 10 Uhr 45 Min. 0,1 g Urethan intravenös. Athmung 88, Puls 145. 10 Uhr 30 Min. Athmung 38, Puls 130 pro Minute. Bei der Injection des Urethans tritt sofort Narcose ein, die aber nur 5 Minuten dauert. Nachher liegt das Kaninchen benommen und schläfrig im Käfig. Von 12 Uhr an tritt Erholung ein.

Versuch 53. Ein weissgraues, weibliches, 1650 g schweres Kaninchen erhält am 23. 12. 9 Uhr 30 Min. Vorm. 0,005 g Morphium intravenös und 10 Uhr 15 Min. 0,025 g Urethan intravenös. Athmung 120, Puls 165. 9 Uhr 50 Min. Athmung 40, regelmässig, Puls 110 pro Minute, etwas unregelmässig. Pupillen verengert. Das Thier sitzt benommen im Käfig. 10 Uhr 20 Min. Athmung 44, intensiv. Puls 180, regelmässig und kräftig. Schmerzempfindung nicht herabgesetzt. Von 10 Uhr 50 Min. an erholt sich das Thier.

Versuch 54. Ein grauweisses, männliches, 1650 g schweres Kaninchen erhält am 23. 12. 9 Uhr 40 Min. Vorm. 0,0025 g Morphium intravenös und 10 Uhr 25 Min.



0,1 g Urethan intravenös. Athmung 116, Puls 178. 10 Uhr Athmung 38, Puls 160 regelmässig pro Minute. Das Kaninchen sitzt still im Käfig. Schmerzempfindung nicht beeinträchtigt. Athmung 10 Uhr 36 Min., Puls 160 pro Minute. 10 Uhr 40 Min. Athmung 80, kräftig, Puls 176 regelmässig und kräftig. Das Thier liegt, ohne zu schlafen, im Käfig. Von 11 Uhr ab tritt Erholung ein.

Wir sehen aus den Versuchen 48 bis 50 und Versuch 52, indirect bis zu einem gewissen Grade auch aus den Versuchen 51, 53 und 54, dass die narcoseerzeugende Wirkung beider Arzneimittel bei diesen intravenösen Injectionen zu Tage tritt; dagegen kam eine aussergewöhnliche Verstärkung der Narcose bei Anwendung beider Arzneien, wie wir sie bei den subcutanen Injectionen und den Versuchen per os beobachten konnten, nicht zum Ausdruck. Es ist natürlich ausserordentlich schwer, bei Arzneien, welche intravenös gegeben nach ganz verschiedenen Zeiten Narcose erzeugen, beide Medicamente so zu geben, dass die Maxima ihrer Wirkungen zusammenfallen. Die Versuche 48 bis 51 waren in dieser Hinsicht jedenfalls fehlerhaft, da das Urethan schon 10 Minuten nach dem Morphium gegeben wurde und das Morphium bei intravenöser Injection erst in 20 bis 45 Minuten, das Urethan dagegen sogleich wirkt. Bei den anderen Versuchen dagegen wurde dieser Fehler vermieden. Eine aussergewöhnliche Verstärkung der Narcose habe ich aber trotzdem nicht erzielen können.

Diese Versuchsreihe bedarf immerhin noch der Vervollständigung. Die Versuche werden in dem pharmakologischen Institut Berns fortgesetzt. Aus allen diesen Gründen sehen wir davon ab, die Versuche mit intravenösen Injectionen in die allgemeine Besprechung meiner Resultate hineinzuziehen; sie nehmen aus den genannten Gründen eine Sonderstellung ein.

Im Uebrigen geht aus meinen Resultaten hervor, dass die narcotischen Kräfte des Morphiums und des Urethans sich, wenn diese Mittel zusammen gegeben werden, nicht bloss addiren, sondern in aussergewöhnlichem Grade verstärken. So haben wir gefunden, dass Urethan per os für sich allein gegeben erst bei einer Menge von 1,5 g Narcose erzeugt, und Morphium subcutan gegeben erst bei einer Menge von 0,02 g, 0,0025 g Morphium subcutan plus 0,5 g Urethan per os, sowie 0,005 g Morphium subcutan plus 0,25 g Urethan per os dagegen auch noch narcotisiren. Giebt man die an und für sich unwirksame Dosis von 0,75 g Urethan per os bezw. von 0,01 Morphium subcutan, so kann man durch eine Zugabe von $^{6}/_{10}$ mg Morphium resp. von $^{1}/_{10}$ g Urethan noch Narcose erzielen. Gab ich beide Mittel subcutan, so lagen die Verhältnisse ähnlich, nur war die Verstärkung noch mehr ausgesprochen. (Siehe die nebenstehenden Tabellen.)

Die Dauer der Narcose nahm im Allgemeinen den Dosen entsprechend ab. Auffallend war das ausserordentlich lange Anhalten (21 Stunden) der durch 1,5 g Urethan per os erzeugten Narcose. Diese Zahl fällt ganz aus der Reihe, da die anderen Narcosen gewöhnlich einige Minuten bis zu einer bis zwei Stunden (einmal neun Stunden Versuch 5) anhielten.

Versuch No.			Narcose Beginn		Narcose Dauer
	Urethan per os				
1.	1,5		20 Min.		21 Std.
2.	1,0		—		—
	Morphium subcutan				
3.	0,02		40 Min.		2 Std.
4.	0,01		—		—
	Morphium subcutan +	Urethan per os			
5.	0,01	1,0	30 Min.		9 Std. 45 Min.
6.	0,01	0,5	45 „		1 „ — „
7.	0,005	1,0	45 „		1 „ 15 „
8.	0,005	0,5	1 Std.		— „ 20 „
9.	0,0025	0,5	1 „	leichte Narcose	— „ 30 „
10.	0,005	0,25	40 Min.	do.	— „ 35 „
11.	0,005	0,125	—		— „ — „
12.	0,0025	0,25	—		— „ — „
13.	0,005	0,75	40 Min.		3 „ — „
14.	0,0025	0,75	45 „		3 „ 5 „
15.	0,00125	0,75	40 „		2 „ 35 „
16.	0,000625	0,75	50 „		2 „ 10 „
17.	0,0003125	0,75	1 Std.	Schläfrigkeit	— „ — „
18.	0,01	0,25	50 Min.		1 „ 20 „
19.	0,01	0,125	55 „		1 „ — „
20.	0,01	0,0625	1 Std. 5 Min.	Schlaf	— „ 30 „
	Urethan subcutan				
21.	1,0		30 Min.		1 Std. 30 Min.
22.	0,75		—	Lähmung	— „ — „
	Morphium subcutan +	Urethan subcutan			
23.	zuerst 0,25 g Ureth.	0,01 Morph.	1 Std. 5 Min.		1 Std. 30 Min.
24.	0,01	0,125	50 Min.		1 „ 15 „
25.	0,01	0,0625	40 „		1 „ 20 „
26.	0,01	0,03125	—	Mattigkeit	— „ — „
27.	0,005	0,5	30 Min.		3 „ 10 „
28.	0,0025	0,5	30 „		1 „ 25 „
29.	0,00125	0,5	1 Std.		— „ 35 „
30.	0,000625	0,5	45 Min.	leichte Narcose	— „ 30 „
31.	0,0003125	0,5	—		— „ — „
32.	0,005	0,25	50 Min.		— „ 55 „
33.	0,005	0,125	40 „		— „ 30 „
34.	0,0025	0,25	1 Std. 5 Min.		— „ 20 „
35.	0,00125	0,25	—	Mattigkeit	— „ — „
36.	0,0025	0,125	—	Ermüdung	— „ — „

Versuch No.	Urethan intravenös		Narcose Beginn		Narcose Dauer
37.	0,6		sofort		— Std. 20 Min.
38.	0,4		„		— „ 10 „
39.	0,2		„		— „ 3 „
40.	0,1		—		— „ — „
	Morphium subcutan +	Urethan intravenös			
41.	0,01	0,1	20 Min.		2 Std. 30 Min.
42.	0,01	0,05	20 „		— „ 5 „
43.	0,01	0,025	20 „	Mattigkeit	— „ — „
44.	0,005	0,1	20 „		— „ 55 „
45.	0,0025	0,1	—	Müdigkeit	— „ — „
	Morphium intravenös				
46.	0,01		45 Min.		1 Std. — Min.
47.	0,006		—		— „ — „
	Morphium intravenös +	Urethan intravenös			
48.	0,006	0,1	15 Min.		1 Std. 15 Min.
49.	0,003	0,1	—		— „ — „
50.	0,006	0,05	20 Min.		— „ 5 „
51.	0,006	0,025	—	Schläfrigkeit	— „ — „
52.	0,006	0,1	45 Min.		— „ 5 „
53.	0,005	0,025	—	Mattigkeit	— „ — „
54.	0,0025	0,1	—	Benommenheit	— „ — „

Die praktisch wichtige Frage der Beeinflussung einer Narcose durch eine vorhergehende Morphiuminjection erhält durch meine Versuche eine wissenschaftliche Grundlage.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Bürgi für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie für die liebenswürdige Unterstützung bei der Ausführung derselben meinen allerherzlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1) Abbe, Lachgas-Aethernarcose. Ref. in Fortschr. d. Chir. 1898.
2) Bernard, Bullet. génér. de thérap. 1869. Ref. in Kappeler, s. d.
3) Bernard, Cl., Leçon sur les anesthésiques et sur l'asphyxie. 1875. p. 226.
4) Bloch, Bericht auf der 12. Versammlung der otologischen Gesellschaft. Deutsche med. Wochenschr. 1903. No. 28.
5) Bloss, Scopolamin-Morphiumnarcose. Beiträge zur klin. Chir. XXXV. 3.
6) Bürgi, Emil, Ueber die Verstärkung der narcotischen Wirkung eines Medicamentes durch ein zweites Narcoticum. Correspondenzbl. f. Schweizer Aerzte. 1909.
7) Dastre, Anesthésie chirurgicale. Cit. in Dumont, s. d.
8) Demarguay, Gaz. des hôp. 1872. Ref. in Kappeler, s. d.



9) Dumont, Handbuch der allgemeinen und localen Anästhesie. 1903.
10) Ettinger, Some practical point out the administration of chloroform. New York med. record. 1897. Ref. in Centralbl. f. Chir. 1898. No. 1.
11) Eulenburg, Centralbl. der med. Wissenschaften. Ref. in Kappeler, s. d.
12) Flatau, Münch. med. Wochenschr. 1903. 28.
13) Fränkel, Ueber combinirte Morphin-Atropin-Chloral-Chloroformnarcose. Zeitschrift f. pract. Aerzte. Ref. in Centralbl. f. Chir. 1896. No. 26.
14) Gibson, Atropin vor der Aethernarsose. Ref. in Fortschr. der Chir. 1898.
15) Grevsen, Nochmals die Morphium-Scopolaminnarcose. Münchener med. Wochenschrift. 1903. 32.
16) Grossjean, Cit. in Kappeler, s. d.
17) Hartog, Die Aethernarcose in Verbindung mit Scopolamin-Morphiuminjection. Münchener med. Wochenschr. 1903. No. 46.
18) Heinatz, Ueber Scopolaminnarcose. Russ. chir. Archiv. 1902. H. 6. Ref. in Centralbl. f. Chir. 1903. 11.
19) Hofmann, Aethertropfnarcose. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 65.
20) Honigmann, Ueber Mischnarcosen. Archiv f. klin. Chir. H. 58.
21) Husemann, Antagonistische und antidotarische Studien. Arch. f. exp. Path. u. Ther. 1877. Bd. 6. H. 5 u. 6.
22) Kappeler, Ueber die Methoden der Chloroformirung. Arch. f. klin. Chir. Bd. 40.
23) Kochmann, Ueber die therap. Indicationen des Scopol. hydrobrom. Ther. der Gegenw. 1903. Mai.
24) König, Morphium-Chloroformnarcose. Ref. in Centralbl. f. Chir. 1877. No. 39.
25) Korff, Morphium-Scopolaminnarcose. Münch. med. Wochenschr. 1901. No. 27.
26) Derselbe, dasselbe, ebenda. 1902. No. 27.
27) Derselbe, dasselbe, ebenda. 1903. No. 46.
28) Derselbe, Die Narcose des Herrn Dr. Schneiderlein. Ebenda. 1904.
29) Körte, Morphium-Aethernarcose. Berliner med. Ges. 31. Jan. 1894. Ref. in Münchener med. Wochenschr. 1894.
30) Krömer, Die Technik der Aethernarcose an der Frauenklinik zu Giessen. Centralbl. f. Gyn. 1903. No. 1.
31) Langlois und Maurange, Ueber eine neue Art der Narcose mit Chloroform in Verbindung mit Spartein und Morphium. Münchener med. Wochenschr. 1894.
32) Marmetschke, Ueber die Scopolamin-Morphiumnarcose. I.-Diss. Leipzig 1904.
33) v. Mikulicz, Die verschiedenen Methoden der Schmerzbetäubung. Beilage zum Centralbl. f. Chir. 1901. No. 29.
34) Mollow, Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut zu Moskau. 1876. Ref. bei Kappeler.
35) Nussbaum, Prolongation de l'anesthésie chloroformique pendant plusieurs heures. Intelligenzbl. f. bayr. Aerzte. Cit. nach Cl. Bernard.
36) Overton, Studien über Narcose. Jena 1901.
37) Reinhardt, Beitrag zur Aethernarcose. Centralbl. f. Chir. 1901.
38) Reynier, Sur un nouveau procédé d'anesthésie. Bull. et mém. de la soc. de chir. de Paris. Ref. in Centralbl. f. Chir. 1898. No. 51.
39) Riedel, Morphium-Aethernarcose. Berliner klin. Wochenschr. 1896. No. 39.
40) Rosenfeld, Therap. Erfahrungen mit Scopolamin. hydrobrom. Ther. d. Gegenw. 1902. Juli.
41) Rushmore, How to prevent the dangers and disagreable effects of ether and discussion. Annals of surgery. 1898. New York. Ref. in Fortschr. d. Chir. 1898.
42) Schicklberger, Beitrag zur Scopolamin-Morphiumnarcose. Wiener klin. Wochenschr. 1903.



43) Schmiedeberg, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Bd. XX von 1886. S. 203. „Ueber die pharmakologischen Wirkungen und die therapeutische Anwendung einiger Carbaminsäure-Ester."
44) Schneiderlin, Die Scopolamin-Morphiumnarcose. Münchener med. Wochenschrift. 1903.
45) Derselbe, Eine neue Narcose. Badische ärztl. Mittheilung. Ref. bei Korff, s. d.
46) v. Steinbüchl, Schmerzverminderung und Narcose in der Geburtshülfe mit specieller Berücksichtigung der combinirten Scopolamin-Morphiumnarcose. Münchener med. Wochenschr. 1903. 9.
47) Stolz, Zur Scopolamin-Morphiumnarcose. Wiener klin. Wochenschr. 1903. 41.
48) Thiersch, Ref. in Centralbl. f. Chir. 1877. No. 39.
49) Tillmanns, Allgemeine Chirurgie.
50) Töpel, Mischnarcosen. I.-Diss. Leipzig 1904.
51) Uterhardt, Berliner klin. Wochenschr. 1868. No. 32. Ref. bei Kappeler Anästhetica.
52) Volkmann, Deutsche med. Wochenschr. 1903. 51.
53) Wild, Ueber die Scopolamin-Morphiumnarcose. Berliner klin. Wochenschr. 1903.
54) Witzel, Wie sollen wir narcotisiren? Münchener med. Wochenschr. 1902. No. 48.
55) Zehl, Bernhard, Zeitschr. f. allg. Physiologie. 1908. Bd. 8.



L.

Aus dem med.-chem. und pharmakol. Institut der Universität Bern
(Director: Prof. Dr. E. Bürgi).

Ueber die Beeinflussung von Narcoticis durch Scopolamin.

Von

Tierarzt Dr. **E. Hauckold** (Berlin).

Obwohl in der Literatur der praktischen und theoretischen Medicin ziemlich viel über die Beeinflussung der narcotischen Wirkung eines Medicamentes durch ein zweites Narcoticum zu lesen ist, fehlen doch immer noch genaue quantitative Untersuchungen, welche geeignet sein könnten, diese ausserordentlich wichtige Frage ihrer Lösung entgegenzuführen. Die Angaben in der Literatur sind nicht nur unvollständige, von subjectiven Auffassungen beeinflusste und auf zu wenig gesichtetes Thatsachenmaterial gestützte, sondern sie widersprechen sich auch zum Theil direct. So giebt z. B. der eine Entdecker der modernen Narcosetheorie, Overton (36), an:

„Nach meinen ziemlich zahlreichen Versuchen addiren sich die narcotischen Wirkungen zweier indifferenter Narcotica meist ziemlich genau, d. h. wenn zur vollständigen Narcose durch das Narcoticum A die Concentration α nothwendig und ausreichend ist und ebenso durch das Narcoticum B die Concentration β, so wird durch ein beliebiges Gemisch dieser beiden Lösungen von den Concentrationen α und β eine vollständige Narcose bewirkt werden, also z. B. durch die Lösung $\frac{1}{2}\alpha + \frac{1}{2}\beta$, doch zeigt sich bisweilen die narcotische Wirkung solcher Combinationen etwas schwächer als nach dieser Regel zu erwarten wäre. Wenn eine Verbindung zu wenig löslich ist, als dass die gesättigte Lösung Narcose bewirkt, oder treten die anderen Wirkungen der Verbindung schon in viel geringeren Concentrationen auf als die narcotische Wirkung, so kann doch in vielen Fällen durch diese Methode der Combination mit einem anderen Narcoticum gezeigt werden, dass der Verbindung wirklich narcotische Wirkungen zukommen.

Honigmann (18), der sehr genaue und, wie mir scheint, ziemlich einwandfreie Untersuchungen über die gleichzeitige Narcose mit Aether und Chloroform gemacht hat, fand dagegen, dass, wenn die Inspirationsluft m pCt. Chloroformdämpfe resp. n pCt. Aetherdämpfe enthalten muss, damit Narcose entsteht, bei gleichzeitiger Verwendung beider Narcotica nicht ein Gehalt von $\frac{m}{2}$ pCt. Chloroform- $+ \frac{n}{2}$ pCt. Aetherdämpfen,



sondern schon ein Gehalt von $\frac{m}{10}$ pCt. Chloroform + $\frac{n}{17}$ pCt. Aether genügen, um den gleichen Effect zu erzielen; dass also nicht eine Addition, sondern eine ganz bedeutende Verstärkung der Wirkungen zweier gleichzeitig gegebener Narcotica eintritt. Aehnliche von der Overton'schen Auffassung stark abweichende Beobachtungen haben die meisten Chirurgen gemacht, welche sich längere Zeit mit der Mischnarcose befasst haben. Von ganz besonderem Interesse war auf diesem Gebiete die Entdeckung Schneiderlin's (44), der ausgehend von Beobachtungen an Geisteskranken, bei denen neben dem Morphium bekanntlich das Scopolamin schon seit langer Zeit als vorzügliches Beruhigungsmittel angewendet wird, die Scopolamin-Morphium-Narcose in die Praxis eingeführt hat. Die praktischen Gründe, die zu der Verwendung von Mischnarcosen geführt haben, sind natürlich ganz andere, als die bis dahin von mir erwähnten. Schneiderlin stellte für die Narcotisirungsmethoden folgende Forderungen auf.

1. Das Narcoticum als solches darf nicht lebensgefährlich sein.
2. Es darf der Kranke nicht durch allerlei Manipulationen bei der Narcose gequält werden.
3. Es muss die Narcose eine continuirliche sein; Brechen, Husten etc. seien auszuschliessen.
4. Die Folgezustände dürfen nicht unangenehme oder gar gefährliche sein.

Schneiderlin glaubte nun auch in der combinirten Anwendung von Scopolamin-Morphium-Injectionen ein solches ideales Narcotisirungsverfahren gefunden zu haben. Es gelang ihm vermittelst dieser Medicamente kleinere und grössere Operationen schmerzlos auszuführen und unangenehme Nebenwirkungen und Umstände zu vermeiden. Seine Auffassungen über den Antagonismus der beiden Alcaloide Morphium und Scopolamin waren aber unzweifelhaft unrichtig, wie Blos (3) und Kochmann (23) genauer ausgeführt haben. Doch soll uns diese Frage hier nicht näher beschäftigen. Die seit Schneiderlin's ersten Angaben mit der Scopolamin-Morphium-Narcose gemachten Erfahrungen haben ziemlich widerstreitende Resultate ergeben. Korff (24) hat die ursprüngliche Methode, gestützt auf eigene zahlreiche Erfahrungen, etwas umgeändert und sie als einfach, zuverlässig und gänzlich ungefährlich bezeichnet. Blos änderte das Verfahren wiederum etwas ab, erhielt aber im allgemeinen auch günstige Resultate. Weniger gute Erfahrungen machten Witzel (55) und nachträglich auch Korff (15, 16, 17), Grevson (16) und andere. Die Nachtheile liegen namentlich

1. In der starken Verschiedenheit der individuellen Empfindlichkeit für Scopolamin;
2. in der häufigen Unreinheit des Scopolamins;
3. in der häufig sehr starken lähmenden Wirkung auf das Athmungscentrum, welche das Scopolamin unter Umständen mit dem Morphium theilt;
4. in der lähmenden Wirkung auf das Gefässnervencentrum und den dadurch bedingten Collapserscheinungen.



Ich hatte nun auf Anregung Bürgi's (8), der die Beeinflussung der narcotischen Wirkung eines Medicamentes durch ein zweites Narcoticum gegenwärtig einer systematischen Durchprüfung unterziehen lässt, vorläufig hauptsächlich die Scopolamin-Urethan-Narcose, theilweise aber auch die Scopolamin-Neuronal- und Scopolamin-Morphium-Narcose untersucht. Die Combination des Scopolamins mit einem Narcoticum der Fettreihe ist meines Wissens bis dahin noch nicht einer Untersuchung unterzogen worden. Höchstens könnte man hier die Fälle erwähnen, bei denen zur Vervollständigung der Scopolamin-Morphium-Narcose nachträglich noch etwas Chloroform resp. Aether gegeben wurde. Bei meinen Experimenten leitete mich nicht in erster Linie der Wunsch, ein praktisch brauchbares, ungefährliches Narcotisirungsverfahren zu finden, sondern die Absicht, wissenschaftliche Grundlagen für die Mischnarcose zu schaffen. Es ist gänzlich ausgeschlossen, dass wir in dieser wichtigen Frage einen entscheidenden Schritt, der auch für die Praxis von Bedeutung sein kann, thun werden, bevor die quantitativen Verhältnisse genau festgestellt sind. Ich wählte als Narcoticum der Fettreihe das Urethan, wegen seiner bei Thieren prompten narcotischen Wirkung bei gleichzeitig günstiger Beeinflussung des Athmungscentrums, sowie wegen seiner leichten Löslichkeit in Wasser, die uns gestattete, das Mittel per os, subcutan und intravenös, genau dosirt, den Thieren einzuverleiben. Gasförmige Narcotica wollte ich, da sie sich schlecht dosiren lassen, nicht anwenden. Als Versuchsthiere verwandte ich ausschliesslich Kaninchen, hauptsächlich, weil sich diese Thiere am leichtesten beschaffen liessen. Um Fehlerquellen möglichst auszuschliessen, habe ich nämlich niemals das gleiche Thier zweimal zu einem Versuche benutzt. Aus der Literatur war mir bekannt, dass Kaninchen durch Scopolamin allein nicht narcotisirt werden konnten, wenn sie auch durch ganz grosse Dosen unter Lähmung des Athmungscentrums getödtet werden können. Um so interessanter schien es, nachzuprüfen, ob vielleicht doch eine Steigerung der narcotischen Wirkung des Urethans durch das an und für sich nicht narcotisirende Scopolamin zu erzielen sei. Ich verwendete Scopolaminum hydrochloricum (Merck) in 2 proc. (bei sehr geringen Gaben 2 prom.) und Urethan in 10 proc. wässerigen Lösungen, Neuronal wurde in 10 proc. öliger Lösung gegeben. Die subcutanen Injectionen wurden in das Unterhautbindegewebe des Rückens, die intravenösen in die Ohrvene gemacht; bei den Gaben per os bediente ich mich der Magensonde. Die Thiere wurden immer genau auf Eintritt und Dauer der Narcose, Reflexe und Schmerzempfindung, sowie auf das Verhalten der Athmung untersucht. Ich lasse hier die Untersuchungsergebnisse folgen. Alle in den Protocollen angeführten Medicamentdosen verstehen sich immer pro Kilogramm Körpergewicht.

Versuche mit Scopolamin allein.

Obwohl, wie oben angegeben, schon andere Autoren festgestellt hatten, dass man beim Kaninchen durch Scopolamin allein keine Narcose erzeugen kann, habe ich doch, um eine sichere Grundlage für meine Ver-



suche zu haben, die Wirkung von hohen Dosen Scopolamin auf den Kaninchenkörper nachgeprüft.

Versuch 1. Ein Kaninchen, Körpergewicht 1,740 kg, erhält am 27. 10., Vorm. 10 Uhr 50 Min. subcutan 0,1 g Scopolamin pro Kilogramm Körpergewicht. Nach 5 Min. wird das Thier unruhig und aufgeregt, die Athmung ist beschleunigt und von vorwiegend costalem Typus. Zahl der Athemzüge 142 in der Minute. Die Pupille erweitert sich stark. Das Thier vermag den Kopf kaum hochzuhalten und nickt leicht. Es ist matt und schleppt den Hinterkörper schwerfällig fort. Eine eigentliche Lähmung ist jedoch nicht wahrzunehmen. Schlaf tritt nicht ein.

Versuch 2. Ein Kaninchen, Körpergewicht 2,22 kg, erhält am 28. 10., Nachm. 3 Uhr 10 Min. subcutan 0,2 g Scopolamin pro Kilogramm Körpergewicht. 5 Minuten später bewegt sich das Thier aufgeregt im Käfig. Die Zahl der Athemzüge steigt auf 144. Der costale Typus ist überwiegend. Die Pupillen erweitern sich stark. Es besteht nur geringe Mattigkeit; das Thier schläft nicht ein. Durch diese beiden Versuche wurde festgestellt, dass durch Scopolamin ausser der Pupillenerweiterung und der leichten Beschleunigung der Athmung beim Kaninchen selbst in hohen Dosen nur Mattigkeit, geringgradige, wohl centrale Lähmung des Hinterkörpers, aber keine eigentliche Narcose zu erzielen ist.

Versuche mit Urethan (per os) allein.

Versuch 3. Am 6. 11., Vorm. 10 Uhr 30 Min. erhält ein Kaninchen, Körpergewicht 1,850 kg, mit Hilfe der Magensonde 1,5 g Urethan p. Kilogramm Körpergewicht. Nach 10 Min. beginnt sich Lähmung der Nachhand einzustellen. Das Bewusstsein ist nicht gestört, die Athmung nicht beeinflusst. 10 Uhr 50 Min. ist tiefe Narcose eingetreton. Schmerzempfindung aufgehoben, Reflexe verlangsamt. Die Athmung erfolgt in der Minute 85 mal. Man kann dem Thier alle möglichen Stellungen geben, ohne dass es sie von selbst aufgiebt.

Versuch 4. Ein Kaninchen, Körpergewicht 2,100 kg, erhält am 9. 10., Nachm. 5 Uhr 15 Min. 1,0 g Urethan pro Kilogramm Körpergewicht. Nach 12 Min. macht sich geringgradige Erregung bemerkbar. 6 Uhr 30 Min. beginnen sich Lähmungserscheinungen in der Nachhand zu zeigen. Die Athmung verlangsamt sich um ein geringes. Schlaf tritt nicht ein. Eine Stunde später hat sich das Thier völlig erholt.

Wir sehen also, dass mit 1,5 g Urethan pro Kilogramm Körpergewicht per os tiefe Narcose, mit 1,0 g Urethan dagegen nicht einmal leichter Schlaf zu erzielen war. Als Schlaf bezeichne ich den Zustand, bei dem das Thier ruhig dalag, dagegen ausgesprochene Schmerzempfindung zeigte und sich auf starke Berührung erhob und bewegte. Den nachfolgenden Versuchen wurden diese Vorversuche zu Grunde gelegt. Bei den ersten blieb die per os gegebene Urethanmenge (1,0 g) constant, Scopolamin wurde in absteigenden Quantitäten subcutan verabfolgt.

Versuche mit Scopolamin subcutan und Urethan per os gegeben.

a) zuerst Scopolamin, dann Urethan.

Versuch 5. Am 10. 10., Vorm. 9 Uhr 55 Min. erhält ein Kaninchen, Körpergewicht 2,190 kg, 0,1 g Scopolamin subcutan und 15 Min. später 1,0 g Urethan per os. 5 Min. später erscheint das Thier aufgeregt. Die Athmung ist stark beschleunigt, Pupille erweitert. 10 Uhr 10 Min. erhält das Kaninchen Urethan per os. Nach 10 Min. ist es sehr matt und vermag sich nur noch schwerfällig fortzubewegen. 20 Min. darauf ist die Schmerzempfindung herabgesetzt; die Athmung erfolgt in der Minute 125 mal. 10 Uhr 50 Min. ist tiefe Narcose eingetreten, der Kopf liegt auf dem



Boden auf, die Hinterbeine sind seitlich gestreckt. Zahl der Athemzüge 96 pro Min. Schmerzempfindung aufgehoben. Die Athmung sinkt weiter auf 84. 1 Uhr 45 Min. erwacht das Thier, beleckt sich die Vorderpfoten, schläft aber sofort wieder ein. Nach einer halben Stunde hebt es wiederholt den Kopf, sieht sich nach dem Hinterleib um, ist jedoch der totalen Lähmung der Nachhand wegen nicht fähig, sich zu bewegen und legt den Kopf wieder nieder. Nach zwei Stunden schläft das Thier noch fest. Es zittert am ganzen Körper. Die Haare sind gesträubt. Um 7 Uhr erwacht das Thier und kriecht im Käfig herum, indem es mit grösster Anstrengung die hinteren Extremitäten nach sich schleppt.

Bei Versuch 6 erhält das Thier 0,01 g Scopolamin subcutan und 15 Min. danach 1,0 g Urethan per os. Auch diese Dosen genügen, um nach 18 Min. Narcose hervorzurufen; der Schlaf dauert 2 Stunden 20 Min. Hervorzuheben ist, dass das Thier während der ganzen Dauer des Schlafes auf Nadelstiche heftig reagirt. Geht man mit der Scopolaminmenge noch weiter herunter, so bleibt die narcotische Wirkung aus, wie Versuch 7 beweist.

Versuch 7. Am 12. 11., Nachm. 4 Uhr 5 Min. erhält ein Kaninchen subcutan 0,005 g Scopolamin und 15 Min. später per os 1,0 g Urethan. 5 Min. nach der Urethangabe macht sich Erschlaffung bemerbar. 4 Uhr 40 Min. hockt das Thier ruhig da. Die Fortbewegung bei Antreiben ist matt. Nach einer Stunde ist das Kaninchen zwar noch sehr hinfällig, zum Schlaf aber kommt es nicht.

Um zu sehen, ob die den letzten Versuchen zu Grunde gelegte Urethanmenge (1,0 g) nicht zu hoch war, wurde ein Controlversuch mit 0,75 g Urethan und 0,1 g Scopolamin gemacht, der, da die narcotische Wirkung ausblieb, die Richtigkeit der gewählten Urethangabe bestätigt (Versuch 8).

In diesen Versuchen wurde zuerst Scopolamin, dann Urethan gegeben. Ich gab nun, um zu sehen, ob die Wirkung dadurch geändert wird, in den folgenden Versuchen zuerst Urethan, dann 15 Minuten später Scopolamin.

b) zuerst Urethan, dann Scopolamin.

Versuch 9. Am 16. 11., Vorm., 10 Uhr 47 Min. erhält ein Kaninchen, Körpergewicht 2,120 kg, per os 1,0 g Urethan und nach 15 Min. 0,1 g Scopolamin subcutan. Nach 8 Minuten stellt sich Mattigkeit ein. Die Nachhand wird schwerfällig fortbewegt. Die Athmung erfolgt in der Minute 80 mal, ist etwas erschwert. Drei Minuten nach der Scopolamininjection Lähmung der Nachhand. Aufregung, Athmung beschleunigt. Die Pupillen erweitern sich. Um 12 Uhr liegt das Thier in tiefer Narcose. Schmerzempfindung herabgesetzt. Die Athmung erfolgt in der Minute 78mal, ist nicht angestrengt. Eine Viertelstunde später ist die Schmerzempfindung aufgehoben. Die Reflexe sind verzögert. 1 Uhr 30 Min. wird das Thier in hockender Stellung angetroffen, den Kopf hält es in das Genick zurückgeworfen. Vorder- und Hinterextremitäten sind noch gelähmt. Schmerzempfindung noch nicht zurückgekehrt. Zahl der Athemzüge 96 pro Min. Bald darauf erholt sich das Thier.

Versuch 10. Am 17. 11., Nachm. 2 Uhr 20 Min. erhält ein Kaninchen, Körpergewicht 1,620 kg, per os 1,0 g Urethan und 15 Min. später 0,01 g Scopolamin subcutan. Die Erscheinungen sind analog wie bei Versuch 11. 25 Min. nach der Gabe von 1,0 g Urethan tritt leichter Schlaf ein, der sich nach weiteren 20 Min. zu völliger Narcose vertieft und 3 Stunden 55 Min. anhält.

Versuch 11. Ein Kaninchen, Körpergewicht 1,580 kg, erhält am 18. 11., 2 Uhr 27 Min. Nachm. per os 1,0 g Urethan und nach 15 Min. 0,005 g Scopolamin subcutan. Auch hier kommt es 23 Min. nach der Urethangabe zum Schlaf, der sich mehr und mehr vertieft und etwa 3 Stunden dauert.



Versuch 12. Ein Kaninchen, Körpergewicht 1,560 kg, erhält am 19. 11., Nachmittags 2 Uhr 30 Min. per os 1,0 g Urethan und 15 Min. darauf 0,001 g Scopolamin subcutan. Nach 5 Min. zeigt sich Schwäche der Nachhand. Die Hinterbeine werden bei der Fortbewegung nacheinander nachgezogen. 2 Uhr 45 Min. Scopolamineinspritzung. 10 Min. später sind die hinteren Extremitäten gelähmt. Das Thier liegt ruhig da. Nach weiteren 5 Min. hat die Lähmung auch die Vorderbeine ergriffen. Selbst bei Bewegungen, die das Thier im Liegen ausführen will, taumelt es. Athmung 70 mal in der Minute, gleichmässig und regelmässig. 3 Uhr 45 Min. ist Narcose eingetreten. Schmerzempfindung aufgehoben. Zahl der Athemzüge 68 pro Min. Nach einer Viertelstunde ist die Reflexerregbarkeit fast erloschen. 6 Uhr 35 Min. beginnt das Thier zu erwachen, zeigt sich aber noch sehr matt.

Versuch 13 ist ebenso wie Versuch 8 ein Controlversuch, um zu sehen, ob die gewählte Urethanmenge (1,0) richtig war. Am 20. 11. Vorm. 10 Uhr 52 Min. erhält ein Kaninchen, Körpergewicht 1,670 kg, per os 0,75 g Urethan und 15 Minuten darauf 0,1 g Scopolamin subcutan. Nach 10 Minuten Aufregung, die schnell vorübergeht. 5 Minuten nach der Scopolamininjection stellt sich Lähmung der Nachhand ein. Das Thier schleppt sich unruhig im Käfig fort. Die Athmung ist vertieft, aber nicht beschleunigt; sie erfolgt in der Minute 82 mal. 11 Uhr 25 Min. liegt das Kaninchen ruhig da, die Hinterbeine nach rechts gestreckt. Die Pupillen erweitert. 11 Uhr 50 Min. kriecht das Thier im Käfig umher, legt sich aber 10 Minuten später ruhig auf die Seite. Bereits nach 5 Minuten bewegt sich das Kaninchen von neuem ein Stück im Käfig fort, bleibt aber dann ruhig liegen, den Kopf auf den Boden gestützt. Nach 10 Minuten zeigt sich das Thier sehr lebhaft und erholt sich.

Versuch 14. Versuch 14 ist ein Controlversuch zu Versuch 13 und ergab das gleiche Resultat.

Durch die Versuche 5—14 wurde in erster Linie festgestellt, dass es bei Verwendung von Scopolamin subcutan und Urethan per os nicht gleichgültig ist, welches von den beiden Narcotica zuerst verabfolgt wurde. Geht man von der an und für sich nicht narcotisch wirkenden Dosis von 1,0 g Urethan aus, so erzielt man bei vorheriger Scopolamininjection noch mit 0,01 g Scopolamin Narcose, mit 0,005 nur noch Mattigkeit. Giebt man dagegen zuerst die genannte Menge Urethan, dann Scopolamin, so erhält man noch mit 1 mg der letzteren Substanz Narcose. Die Narcose trat nach den grossen Scopolamindosen im Allgemeinen etwas rascher ein, als nach den kleinen (Ausnahme Versuch 5, bei dem der Eintritt erst nach 15 Minuten erfolgte, die Narcose aber ausserordentlich lange dauerte). Ueber die Dauer der Narcose lässt sich sonst nichts Sicheres sagen. Sie scheint jedenfalls, da sie bei kleinen Scopolamindosen häufig noch länger anhält als bei grossen, mehr vom Urethan als vom Scopolamin abhängig zu sein. Die durchschnittliche Dauer betrug 3 Stunden. Eigenthümlich war auch, dass in Versuch 6 das Thier andauernd, trotz sonst tiefer Narcose auf Nadelstiche heftig reagirte. Ueber die Gründe, weshalb die Medicamente in der Reihenfolge Urethan-Scopolamin stärker wirkten als in der Reihenfolge Scopolamin-Urethan, lässt sich noch nichts Bestimmtes sagen. Wahrscheinlich handelt es sich hier einfach um Fragen der Resorption resp. der Geschwindigkeit, mit der das eine oder das andere Arzneimittel zur Wirkung gelangte, und der Dauer seiner Wirkung.



Versuche mit Urethan (subcutan allein).

Am 23. 11. Nachm. 3 Uhr 50 Min. erhält ein Kaninchen, Körpergewicht 1,790 kg, subcutan 1,0 g Urethan. Nach 7 Minuten Lähmung der Nachhand. Bewusstsein nicht getrübt. Das Thier zeigt sich aufgeregt. Zahl der Athemzüge 90 pro Minute. 4 Uhr 20 Min. tiefe Narcose. Legt man das Thier auf den Rücken, so bleibt es mit hochgestreckten Pfoten liegen. Schmerzempfindung völlig aufgehoben. Die Zahl der Athemzüge sinkt auf 68 in der Minute. Nach $1^1/_2$ Stunde erwacht das Thier und bewegt sich, sobald man es antreibt, mit Mühe vorwärts. Die Hinterextremitäten sind gelähmt. Eine halbe Stunde später ist das Kaninchen noch stark benommen und hinten gelähmt, reagirt jedoch prompt auf Nadelstiche und sucht zu entfliehen. Es tritt Erholung ein.

Versuch 16. Am 24. 11. Vorm. 10 Uhr 40 Min. erhält ein Kaninchen, Körpergewicht 1,300 kg, subcutan 0,75 g Urethan. Nach 15 Minuten Beginn der Lähmung der Nachhand. Nach weiteren 5 Minuten sind auch die Vorderextremitäten gelähmt. Das Thier zeigt sich aufgeregt; Athmung unverändert. 11 Uhr 10 Min. ist das Thier schwer benommen. Andauernd aufgeregt, versucht es sich im Käfig fortzubewegen. Schmerzempfindung herabgesetzt. Allmähliche Beruhigung. Zahl der Athemzüge 70 pro Minute. Schlaf tritt nicht ein. 4 Uhr Nachm. hockt das Thier ruhig da, die Augen halb geschlossen. Auf Antrieb bewegt es sich matt fort.

Diese zwei Versuche zeigen uns, dass 1,0 g Urethan subcutan gegeben narcoseerzeugend wirkt, 0,75 g dagegen nicht mehr. Diese Resultate stimmen mit den von anderen Autoren erhaltenen gut überein.

Versuche mit Scopolamin und Urethan (beide subcutan gegeben).

a) Zuerst Scopolamin und dann Urethan.

Es wurde zuerst eine Versuchsreihe vorgenommen, in welcher bei gleichbleibender Scopolaminmenge mit dem Urethan allmählich heruntergegangen wurde. Bei den Versuchen, bei denen Urethan per os gegeben wurde, war festgestellt worden, dass bei einer Scopolamindosis von 0,1 g 0,75 g Urethan kaum mehr narcotisch wirkte, so dass es nicht nöthig war, bei diesen Versuchen mit der Urethanmenge noch mehr herunter zu gehen.

Versuch 17. Am 25. 11. Vorm. 9 Uhr 55 Min. erhält ein Kaninchen, Körpergewicht 1,925 kg, subcutan 0,1 Scopolamin und 15 Minuten später 0,5 g Urethan. Sofort zeigt sich das Thier aufgeregt. Die Athmung wird beschleunigt. Nach 3 Minuten ist Schwäche der Nachhand zu bemerken. Koth und Harn werden abgesetzt. Allmählich lässt die Erregung nach. 15 Minuten nach der ersten Injection tritt Mattigkeit ein. 10 Uhr 30 Min. also 20 Minuten nach der Urethaneinspritzung scheint das Kaninchen benommen zu sein, vermag sich jedoch von der Stelle zu bewegen und frisst Hafer. Eine halbe Stunde darauf kommt es zu leichtem Schlaf; der Kopf liegt auf dem Boden auf. Versucht man das Thier auf die Seite zu legen, so widerstrebt es. 11 Uhr 25 Min. Narcose. Das Thier bleibt auf dem Rücken liegen. Schmerzempfindung aufgehoben. Zahl der Athemzüge 64 in der Minute. Nach 20 Minuten sind auch die Reflexe geschwunden. 1 Uhr 30 Min. wird das Thier, das um 12 Uhr in Rückenlage verlassen worden war, in hockender Stellung angetroffen. Beim Umlegen sträubt es sich zwar, bleibt aber dann ruhig liegen. Um 3 Uhr erwacht das Thier und erholt sich allmählich.

Bei den Versuchen 18—20 bleibt die Scopolaminmenge dieselbe (0,1), die Urethanmenge dagegen wurde jedesmal um 1 dg verringert. Auch in allen diesen



Fällen trat Narcose ein. Bei Versuch 19 fällt auf, dass grössere Mattigkeit erst nach 53 Minuten zu beobachten ist und dass die narcotische Wirkung sehr lange, nämlich $4^3/_4$ Stunden anhält.

Versuch 21. Ein Kaninchen, Körpergewicht 2,550 kg, erhält am 1. 12. Vorm. 10 Uhr 40 Min. 0,1 g Scopolamin und 15 Minuten nachher 0,1 g Urethan. Sofort tritt Lähmung ein, die 5 Minuten anhält. 10 Minuten nach der Urethaneinspritzung hockt das Thier ruhig da, eine Wirkung ist ihm nicht anzumerken. Eine Stunde später wird versucht, das Thier auf den Rücken zu legen, der Versuch misslingt jedoch. Zum Schlaf kommt es nicht.

Wir sehen aus diesen Versuchen, dass bei einer gleichbleibenden Menge von 0,1 g Scopolamin noch 0,2 g des später gegebenen Urethans zur Narcose genügen. In Eintritt und Dauer der Narcose ist wiederum keine absolute Gesetzmässigkeit zu erkennen, namentlich fällt Versuch 19 ganz aus der Reihe.

Ich habe nun einige Versuche vorgenommen, bei denen die Urethanquantität stets die gleiche blieb (0,75), während die Scopolamindosen, die übrigens auch hier vorher gegeben wurden, allmählich vermindert wurden.

Versuch 22. Am 2. 12. Vorm. 9 Uhr 10 Min. erhält ein Kaninchen, Körpergewicht 2,060 kg, subcutan 0,0075 g Scopolamin und 15 Minuten später 0,75 g Urethan. Nach 5 Minuten geringgradige Aufregung. Schwäche. Nach der Urethaneinspritzung nimmt die Schwäche schnell zu. 9 Uhr 35 Min. ruht der Kopf auf dem Boden; das Thier liegt in tiefer Narcose. Schmerzempfindung aufgehoben, Reflexe verlangsamt. Athmung 74 mal pro Minute, ruhig. 11 Uhr 40 Min. erwacht das Kaninchen aus der Narcose und bewegt sich im Käfig ein Stück vorwärts. Nach einer Weile bleibt es ruhig liegen. Lähmung der Nachhand besteht noch. Nach 10 Minuten wird das Thier in Seitenlage gebracht; es bleibt liegen und schläft weiter. 1 Uhr 45 Min. beginnt es von neuem zu erwachen, ist aber noch sehr matt. Eine halbe Stunde später säuft das Thier Wasser und erholt sich.

Die Versuche 23 und 24 zeigen, dass bei einem weiteren Zurückgehen in der Scopolaminmenge bis auf 0,001 gleichwohl Narcose eintritt.

Versuch 25. Am 5. 12. Vorm. 10 Uhr 20 Min. erhält ein Kaninchen, Körpergewicht 1,770 kg, subcutan 0,0005 g Scopolamin und 15 Minuten später 0,75 g Urethan. 10 Minuten nach der Urethaneinspritzung beginnt die Lähmung der Nachhand. Zunehmende Mattigkeit. 20 Minuten später hockt das Thier noch immer ruhig da; es gelingt nicht, es in Rückenlage zu bringen. Athmung verlangsamt. 11 Uhr 25 Min. kommt es zu leichtem Schlaf, das Thier stützt den Kopf auf den Boden; sobald man es aber berührt, kriecht es im Käfig umher. Dabei fällt es öfter auf die Seite. Zu richtiger Narcose kommt es nicht. 2 Uhr 25 Min. frisst das Thier; es besteht noch geringgradige Lähmung.

Versuch 26. Am 7. 12. Vorm. 10 Uhr 33 Min. erhält ein Kaninchen, Körpergewicht 2,085 kg, subcutan 0,0001 g Scopolamin und 15 Minuten später 0,75 g Urethan. Nach 5 Minuten zeigt sich das Thier lebhaft. Athmung etwas beschleunigt. Pupillen erweitert. Bald nach der Urethaninjection tritt Mattigkeit ein. Das Thier liegt lang ausgestreckt mit erhobenem Kopfe da. 11 Uhr macht sich Lähmung der Nachhand bemerkbar. Das Thier versucht sich zu bewegen und überrollt sich dabei seitwärts. 11 Uhr 20 Min. bleibt das Thier auf die Seite gelegt ohne Sträuben liegen. Auf tiefe Nadelstiche reagirt es nicht. Nach 15 Minuten rollt es sich zurecht, leistet aber keinen Widerstand, als es nochmals auf die Seite gelegt wird. 10 Minuten darauf nimmt es hockende Stellung ein. Um 12 Uhr liegt das Thier ruhig da, die Vorder-



beine gespreitzt, den Kopf in das Genick zurückgeworfen. Die Augen sind halb geschlossen. 1 Uhr 40 Min. wird das Kaninchen in hockender Stellung angetroffen. Widerstandslos lässt es sich in Rückenlage bringen und verharrt darin 5 Minuten lang, dann bewegt es sich mühsam im Käfig fort, wobei es wiederholt auf die Seite fällt, und bleibt schliesslich mit zurückgeworfenem Kopfe ruhig liegen. Als 20 Minuten später ein Versuch gemacht wird, es auf den Rücken zu legen, sträubt es sich zwar, bleibt aber eine kurze Weile liegen. Kurz darauf beginnt sich das Thier zu erholen.

Mit 5 Zehntelmilligramm, ja sogar mit 1 Zehntelmilligramm Scopolamin konnte also, wenn nachher 0,75 g Urethan gegeben wurden, noch leichter Schlaf erzielt werden, eigentliche Narcose mit 1 mg Scopolamin und 0,75 g Urethan.

Versuch 27. Am 10. 12. Nachm. 2 Uhr 55 Min. erhält ein Kaninchen, Körpergewicht 1,650 kg, subcutan 0,02 g Scopolamin und nach 15 Minuten 0,5 g Urethan. Bald danach geringgradige Erregung. Die Zahl der Athemzüge steigt auf 126 pro Minute. Die Pupillen erweitern sich langsam. 2 Minuten nach der Urethaneinspritzung kommt es zu einer kurzen Erregung. Dann legt sich das Thier ruhig hin, stützt aber den Kopf nicht auf. 3 Uhr 45 Min. hockt es ruhig da, hält den Kopf hoch. Die Athmung erfolgt in der Minute 84mal ruhig. Schlaf tritt nicht ein. Versuch 17 hatte uns belehrt, dass 0,1 g Scopolamin + 0,5 g Urethan zur Narcose führen, 0,02 g Scopolamin + 0,5 g Urethan machen dagegen keine Narcose mehr.

b) Zuerst Urethan, dann Scopolamin.

Versuch 28. Am 8. 12. Vorm. 11 Uhr erhält ein Kaninchen, Körpergewicht 1,940 kg, subcutan 0,6 g Urethan und nach 15 Minuten 0,1 g Scopolamin. Unmittelbar nach der Scopolamineinspritzung tritt Schwäche der Nachhand auf, die zunimmt. 5 Minuten später Unruhe. Athmung beschleunigt. 11 Uhr 45 Min. tritt Narcose ein. In die unnatürlichsten Lagen gebracht behält das Thier sie bei. Schmerzempfindung erloschen, Reflexerregbarkeit jedoch vorhanden. Pupillen erweitert. Athmung 86mal pro Minute. Eine halbe Stunde später sind die Reflexe geschwunden. 5 Uhr 45 Min. erwacht das Tier aus der Narcose und nimmt Wasser zu sich. Schmerzempfindung noch aufgehoben. Das Kaninchen bleibt wach.

Die Versuche 29 und 30 mit 0,5 resp. 0,4 g Urethan und nachfolgender Gabe von 0,1 g Scopolamin führten ebenfalls zu Narcose. Bemerkenswerth ist bei Versuch 29, dass die tiefe Narcose erst nach 6 Std. 25 Min. eintrat und sehr lange anhielt.

Versuch 31. Am 30. 11. 9 Uhr 43 Min. Vorm. erhält ein Kaninchen, Körpergewicht 1,615 kg, subcutan 0,2 g Urethan und nach 15 Minuten 0,1 g Scopolamin. 42 Minuten nach der ersten Injection stellt sich Mattigkeit ein, hauptsächlich in der Nachhand. 10 Uhr 33 Min. lässt sich das Thier auf den Rücken legen, ohne sich zu sträuben. Schmerzempfindung aufgehoben. Pupillen erweitert. Athmung 89mal pro Minute. Nach 1 Std. 20 Min. erwacht das Thier und legt sich zurecht. Es erholt sich.

Versuch 32. Am 1. 12. Vorm. 9 Uhr 47 Min. erhält ein Kaninchen, Körpergewicht 2,580 kg, subcutan 0,1 g Urethan und 15 Minuten darauf 0,1 g Scopolamin. 10 Minuten nach der Urethaneinspritzung zeigt sich die Athmung beschleunigt und erschwert. Sofort nach der Scopolamininjection schnell vorübergehende Erregung. Athmung 98mal pro Minute. 10 Uhr 15 Min. erscheint das Thier matt, gleitet in hockender Stellung mit den Vorderpfoten aus und nickt stark mit dem Kopfe. 15 Minuten später hockt das Thier ruhig da; auf den Rücken lässt es sich nicht legen. Um 11 Uhr sitzt es noch immer ruhig da, hält den Kopf in das Genick zurückgeworfen, die Augen halb geschlossen. Ein nochmaliger Versuch, das Thier in Rückenlage zu bringen, misslingt wiederum. Eine Stunde später frisst das Thier.

In dieser Versuchsserie habe ich jedesmal die gleichen Dosen Scopolamin (0,1) und Urethan in absteigenden Quantitäten gegeben. Es zeigt sich, dass noch mit 0,2 g Urethan bei dieser Scopolaminmenge Narcose zu erzielen war. 0,1 g Urethan erzeugte dagegen unter diesen Bedingungen keine Narcose mehr. Die Dosen stimmen ziemlich genau überein mit denen der Versuchsreihe, bei der zuerst Scopolamin, dann Urethan gegeben wurde. Bei den nachfolgenden Versuchen ging ich von einer Urethanmenge von 0,75 g aus und gab Scopolamin in absteigenden Quantitäten.

Versuch 33. Am 3. 12. 3 Uhr 47 Min. Nachm. erhält ein Kaninchen, Körpergewicht 1,570 kg, subcutan 0,75 g Urethan und nach 20 Minuten 0,1 g Scopolamin. Bereits 5 Minuten nach der Urethaninjection beginnt die Lähmung der Nachhand. Weitere 5 Minuten später zeigt sich das Thier erregt. Mühsam schleppt es sich im Käfig vorwärts. Die Zahl der Athemzüge sinkt bald auf 50 in der Minute. 4 Uhr 7 Min. erhält das Kaninchen die Scopolamineinspritzung. Sofort grosse Mattigkeit. Nach 8 Minuten beginnt das Thier am ganzen Körper zu zittern. Der Kopf sinkt zu Boden. Zahl der Athemzüge 70 pro Minute. 4 Uhr 25 Min. tritt Narcose ein. Schmerzempfindung aufgehoben. Reflexerregbarkeit verringert. Das Zittern hält an. 25 Minuten danach sind die Reflexe erloschen. 5 Uhr 22 Min. erwacht das Thier aus der Narcose und bewegt sich mühsam fort. Bei Nadelstichen zeigt es deutlich Schmerzempfindung und sucht zu entfliehen. Das Thier ist noch schwer benommen und liegt mit dem Kopfe auf dem Boden auf. Die Lähmung der Extremitäten dauert an. Eine Stunde später hat sich das Kaninchen erholt.

Bei den Versuchen 34 bis 37 ging ich mit der Scopolaminmenge sogar bis auf ein Zehntelmilligram herab, die Urethanmenge (0,75) blieb constant. Jedesmal erhielt ich Narcose.

Versuch 37. Am 7. 12. Vorm. 9 Uhr 55 Min. erhält ein Kaninchen, Körpergewicht 1,570 kg, subcutan 0,75 g Urethan und 15 Minuten danach 0,0001 g Scopolamin. Bereits 5 Minuten nach der Urethaneinspritzung ist Erregung wahrzunehmen, nach abermals 5 Minuten Lähmung der Hinterextremitäten und allgemeine starke Mattigkeit. Bald nach der Scopolamininjection liegt das Thier lang ausgestreckt da. 10 Uhr 30 Min. Narcose. Schmerzempfindung nicht aufgehoben. Athmung 80mal in der Minute, ruhig und gleichmässig. 11 Uhr 37 Min. macht das Thier vergebliche Versuche, sich zu erheben, schläft aber bald wieder ein; auf Nadelstiche reagirt es sehr heftig. Um 12 Uhr erwacht es, hebt den Kopf, ist aber noch zu matt, um sich aus der Seitenlage aufzurichten. Augen fast völlig geschlossen. Schmerzempfindung vorhanden. 1 Uhr 40 Min. wird das Thier in derselben Lage schlafend angetroffen. Gegen Nadelstiche ist es sehr empfindlich. Nach 20 Minuten erwacht es abermals und versucht vergeblich aufzustehen. 10 Minuten später kriecht es schwerfällig im Käfig umher. Es erholt sich.

Wie aus diesen Versuchen hervorgeht, wurde bei einer Urethangabe von 0,75 g noch mit 0,0001 g Scopolamin eine tiefe und lange dauernde Narcose erzielt. Auch in dieser Versuchsserie zeigten sich die Dauer und der Eintritt der Narcose recht wenig von der Höhe der Gaben abhängig. Wieder konnte man wie früher bemerken, dass die narcotische Wirkung etwas stärker war, als wenn man zuerst Scopolamin und dann Urethan gab.

Versuch 38. Am 8. 12. Vorm. 9 Uhr 50 Min. erhält ein Kaninchen, Körpergewicht 1,910 kg, subcutan 0,6 g Urethan und 15 Minuten später 0,02 g Scopolamin. 10 Minuten nach der Urethaneinspritzung kurz dauernde Erregung. Im Augenblicke



der Scopolamininjection macht sich beginnende Lähmung der Nachhand bemerkbar. Schmerzempfindung herabgesetzt. Nach 5 Minuten tritt allgemeine Mattigkeit ein, 10 Uhr 20 Min. Nacrose. Das Thier spürt Nadelstiche nicht mehr und kann in alle möglichen Lagen gebracht werden. 74 Athemzüge pro Minute. Nach 25 Minuten hebt es den Kopf, um bald wieder einzuschlafen. 11 Uhr 55 Min. erwacht das Thier. Lähmung der Nachhand verschwunden; es besteht nur noch allgemeine Schwäche.

Versuch 39. Am 9. 12. Vorm. 9 Uhr 25 Min. erhält ein Kaninchen, Körpergewicht 2,350 kg, subcutan 0,5 g Urethan und 15 Minuten nachher 0,075 g Scopolamin. Im Augenblicke der Scopolamininjection beginnt die Lähmung der Nachhand. Das Thier zeigt sich aufgeregt. 9 Uhr 52 Min. tiefe Narcose. Schmerzempfindung herabgesetzt. Nach 40 Minuten bewegt sich das Thier ein Stück im Käfig hin, schläft aber bald wieder ein. Schmerzempfindung aufgehoben. Reflexe verlangsamt. Nach einer Viertelstunde bewegt sich das Kaninchen abermals, um sofort wieder einzuschlafen. Reflexe erloschen. 4 Uhr 15 Min. Nachm. erwacht das Thier, nimmt Hafer und Wasser zu sich.

Versuch 40. Am 10. 12. 3 Uhr Nachm. erhält ein Kaninchen, Körpergewicht 1,770 kg, subcutan 0,5 g Urethan und 15 Minuten später 0,02 g Scopolamin. Sofort nach der Scopolamininjection Erregung. Die Pupillen erweitern sich. 3 Uhr 30 Min. stellt sich Lähmung der Hintergliedmaassen ein. Trotz der grossen Mattigkeit kommt es nicht zum Schlaf. Zahl der Athemzüge 80 pro Minute. Eine halbe Stunde später ist nur noch geringe Schwäche zurückgeblieben.

Diese drei Versuche orientiren im Allgemeinen darüber, wie weit man gleichzeitig mit beiden Narcotica heruntergehen darf, ohne die narcotische Wirkung aufzuheben. Die Versuchsreihe kann jedoch nicht als vollständig angesehen werden. 0,5 g Urethan + 0,02 g Scopolamin erzeugten keinen Schlaf mehr, wohl aber 0,5 g Urethan + 0,075 g Scopolamin.

Intravenöse Injectionen von Scopolamin und Urethan.

a) Scopolamin allein.

Versuch 41. Am 11. 12. Vorm. 11 Uhr 30 Min. erhält ein Kaninchen, Körpergewicht 1,590 kg, intravenös 0,1 g Scopolamin. Sofort tritt Erregung und hochgradige Athemnoth ein. Die Nasenflügel sind in fliegender Bewegung, die Pupillen erweitern sich. Um 12 Uhr zeigt sich das Thier noch andauernd aufgeregt, richtet den Vorderkörper nach Möglichkeit auf und lauscht. Lähmung ist nicht wahrzunehmen, wohl aber Schwäche der Nachhand. Nach 5 Minuten beginnt das Thier sich zu beruhigen. Es liegt still da, schläft aber nicht; der Kopf wird hochgehalten. Das Thier erholt sich.

Auch hier konnte mit Scopolamin nur eine Schwäche der Nachhand nach vorheriger Erregung und Athemnoth beobachtet werden, ausserdem eine Erweiterung der Pupillen, aber weder Schlaf noch Narcose. Die Schwäche der Nachhand wurde ungefähr nach 30 Minuten manifest.

b) Urethan allein.

Versuch 42. Am 14. 12. 2 Uhr 20 Min. Nachm. erhält ein Kaninchen, Körpergewicht 2,260 kg, intravenös 0,6 g Urethan. Bereits beim Losbinden befindet sich das Thier in tiefer Narcose. Die gesammte Musculatur ist erschlafft. Der Kopf hängt am Körper herab. 20 Minuten später sucht das Thier, obwohl die Extremitäten völlig gelähmt sind, im Käfig herumzukriechen, liegt aber dann wieder wie leblos da. Athmung 50mal pro Minute regelmässig und gleichmässig. Schmerzempfindung ver-



mindert. Um 3 Uhr erwacht das Kaninchen, schiebt sich ohne die Beine gebrauchen zu können, mühsam vorwärts, den Kopf hochhaltend. Schmerzempfindung herabgesetzt. Das Thier schläft bald wieder ein. 15 Minuten darauf sind Schmerzempfindung und Reflexerregbarkeit verschwunden. 3 Uhr 45 Min. beginnt sich das Thier allmählich zu erholen. Zahl der Athemzüge 49 pro Minute. Nach einer halben Stunde ist Lähmung nicht mehr vorhanden. Das Thier hat sich erholt.

Bei Versuch 43 wurde 0,4 g Urethan intravenös gegeben. Sofort trat Narcose ein, die 10 Min. dauerte.

Bei Versuch 44 trat nach intravenöser Injection von 0,2 g Urethan noch Narcose ein und zwar sogleich, aber nur auf die Dauer von 3 Min.

Bei Versuch 45 am 15. 12. konnte mit 0,1 g Urethan intravenös gegeben, keine Narcose herbeigeführt werden.

Narcose wurde, wie man sieht, noch mit 0,2 g Urethan erzielt, mit 0,1 g nicht mehr. Sie trat jedesmal sofort ein und dauerte am längsten bei den höchsten, am kürzesten bei den niedrigsten Gaben.

c) Scopolamin und Urethan gemeinsam gegeben.

Versuch 46. Am 16. 12., 1 Uhr 56 Min. Nachm. erhält ein Kaninchen, Körpergewicht 1550 g, intravenös 0,1 g Scopolamin und 15 Min. später 0,1 g Urethan. Sofort zeigt sich das Thier unruhig, die Athmung wird beschleunigt und vertieft. Nach der Urethaninjection macht sich von Neuem Erregung bemerkbar. Das Thier richtet sich vorn hoch und lauscht. Es beginnt sich Schwäche einzustellen. Nach 10 Min. wird das Thier ruhiger. Die Augen sind halb geschlossen. Um 4 Uhr ist das Kaninchen noch immer wach. Auf den Rücken gelegt, bleibt es nach heftigem Sträuben einen Augenblick liegen. Auf einen Nadelstich wälzt es sich in die normale Lage. Bald danach tritt sichtbare Erholung ein.

Versuch 47. Am 16. 12., 3 Uhr 35 Min. Nachm. erhält ein Kaninchen, Körpergewicht 1,610 kg, 0,1 g Urethan und 15 Min. danach 0,1 g Scopolamin intravenös. Sofort tritt Mattigkeit ein. Unmittelbar nach der Scopolamininjection macht sich nochmals Erregung und Beschleunigung der Athmung bemerkbar. 4 Uhr 15 Min. ist das Thier andauernd munter und kriecht umher. Geringgradige Schwäche, zum Schlaf kommt es nicht.

Versuch 48. Am 17. 12., 9 Uhr 55 Min. Vorm. erhält ein Kaninchen, Körpergewicht 1,480 kg, intravenös zu gleicher Zeit 0,1 g Scopolamin und 0,1 g Urethan. Sofort Erregung und Mattigkeit. Die Vorderbeine des Thieres gleiten auseinander. Der Kopf wird hoch gehalten. Der Blick ist starr, die Pupillen erweitern sich. 11 Uhr 35 Min. liegt das Kaninchen ruhig da, mit aufgestütztem Kopfe. Leichter Schlaf. Schmerzempfindung aufgehoben. Athmung pro Minute 104 mal. Eine halbe Stunde später liegt das Thier zwar noch ruhig da, mit ausgespreizten Vorderbeinen, achtet aber trotz seiner Mattigkeit auf die Umgebung. Zur Narcose kommt es nicht.

Wir hatten bei diesen Versuchen das eine Mal zuerst Scopolamin, dann eine Viertelstunde nachher Urethan gegeben, das zweite Mal zuerst Urethan, dann Scopolamin, das dritte Mal beide Medicamente gleichzeitig. Bei keiner dieser Versuchsanordnungen wurde Narcose erzielt. Am ehesten wäre eine Verstärkung der narcotischen Wirkung bei Versuchsanordnung 2 zu erwarten gewesen, da die Urethanwirkung bei intravenöser Injection sogleich, die Scopolaminwirkung erst nach 30 Minuten (?) auftritt, und dann die Urethanwirkung namentlich bei kleineren Dosen schon in wenigen Minuten vorbei ist. Eine kritische Besprechung dieser Versuche folgt am Ende der Arbeit.



Versuche über die Scopolamin-Morphinnarcose.

Diese Versuche wurden im Anschluss an die Scopolamin-Urethanuntersuchungen ausgeführt, um zu sehen, ob hier ähnliche quantitative Gesetze vorliegen. Sie sind nicht als vollständig zu betrachten, sondern dienen nur einer vorläufigen Orientirung. Die beiden Substanzen wurden gleichzeitig subcutan gegeben. Ich hatte zusammen mit Lindemann festgestellt, dass 0,01 g Morphinum hydrochloricum subcutan gegeben für sich allein beim Kaninchen keine Narcose mehr macht. Scopolamin wurde in absteigenden Quantitäten gegeben, die Morphiummenge (0,01) blieb constant.

Versuch 49. Am 18. 12., Vorm. 9 Uhr 55 Min. erhält ein Kaninchen, Körpergewicht 1,920 kg, subcutan gleichzeitig 0,005 g Scopolamin und 0,01 g Morphium. Bald danach macht sich Erregung und Schwäche bemerkbar. 10 Uhr 35 Min. liegt das Thier in tiefer Narcose. Schmerzempfindung völlig aufgehoben. Reflexerregbarkeit völlig herabgesetzt. Die Athmung ist verlangsamt, sie erfolgt in der Minute 48mal regelmässig und gleichmässig. Um 1 Uhr erwacht das Kaninchen, ist noch sehr matt, erholt sich aber allmählich.

Bei Versuch 50 tritt nach gleichzeitiger Injection von 0,0005 g Scopolamin und 0,01 g Morphium nach 30 Min. Narcose ein, die zwei Stunden 25 Min. anhält, Mattigkeit war sofort zu bemerken.

Versuch 51. Am 22. 12., Vorm. 9 Uhr 37 Min. erhält ein Kaninchen, Körpergewicht 2,050 kg, subcutan zu gleicher Zeit 0,0001 g Scopolamin und 0,01 g Morphium. Nach 8 Min. Aufregung und allgemeine Mattigkeit. Der Kopf ruht auf dem Boden. Empfindung herabgesetzt. Athmung etwas beschleunigt und angestrengt, sie erfolgt 98mal pro Min. Nach 50 Min. ist die Athmungszahl auf 28 in der Minute gesunken. Die Athmung ist ruhig und regelmässig. 10 Uhr 10 Min. tritt leichter Schlaf ein. Das Thier liegt ausgestreckt da, stützt den Kopf auf den Boden. Sobald man jedoch an den Käfig herantritt, zuckt es regelmässig zusammen. Eine Stunde später sind die Augen geschlossen. Ein Versuch, das Thier auf die Seite zu legen, misslingt. 11 Uhr 25 Min. ist die Zahl der Athemzüge auf 16 gesunken. 12 Uhr 10 Min. misslingt ein abermaliger Versuch, das Thier in Seitenlage zu bringen. Zur Narcose kommt es nicht.

In dem nachfolgenden Versuche 52 wurde mit der Scopolaminmenge auf 0,0005 g und mit der Morphiummenge auf 0,005 g zurückgegangen. Nach 10 Min. Schlaf, der sich zu völliger Narcose vertiefte und 1 Std. 20 Min. anhielt.

Versuch 53. Am 24. 12., Vorm. 10 Uhr 45 Min. erhält ein Kaninchen, Körpergewicht 1,875 kg subcutan zu gleicher Zeit 0,0001 g Scopolamin und 0,005 g Morphium. Das Thier zeigt sich auffallend ruhig. Die Athmung wird verlangsamt, bis auf 64 Athemzüge pro Minute; zum Schlaf kommt es aber nicht.

Wir sehen aus diesen Versuchen, dass bei einer Morphiummenge von 0,01 g 0,0005 g Scopolamin beim Kaninchen starke Narcose, 0,0001 g Scopolamin nur noch leichten Schlaf hervorruft. Beim Hunde tritt nach Untersuchungen von Kochmann (23) bei einer Gabe von 0,0005 g Scopolamin + 0,01 g Morphin. muriat. Narcose ein. 0,0005 g Scopolamin + 0,005 g Morphium erzeugt beim Kaninchen ebenfalls noch Narcose. Wir sehen also auch hieraus, dass das Scopolamin, obwohl an sich beim Kaninchen nicht narcotisch, doch im Stande ist, eine an und für sich nicht narcotische Gabe von Morphium zu einer wirksamen zu machen.

5 Zehntelmilligramm Scopolamin verstärken die Morphiumwirkung um ungefähr das Vierfache.

Versuche mit Neuronal [$(C_2H_5)_2CBrCONH_2$].

Die Versuche mit Neuronal waren eigentlich die ersten, die ich vorgenommen hatte. Neuronal ist Bromdiäthylacetamid. Ich hatte es angewendet, weil es sich in dem pharmakologischen Laboratorium Berns als ein für Thierversuche sehr geeignetes Narcoticum erwiesen hatte. Doch habe ich nur wenige Experimente mit ihm vorgenommen, weil ich ein unbromirtes Präparat haben wollte.

Versuch 54. Am 29. 10. Vorm. 9 Uhr erhält ein Kaninchen, Körpergewicht 2,520 kg, mit Hülfe der Magensonde 0,75 g Neuronal in öliger Lösung. Nach 10 Minuten fängt das Thier an, etwas Kohl zu fressen. 9 Uhr 12 Min. zeigen sich in der Nachhand Lähmungserscheinungen. Die Zahl der Athemzüge sinkt auf 40 in der Minute. 9 Uhr 15 Min. machen sich die ersten Anzeichen des Einschlafens bemerkbar; das Thier sitzt nicht mehr, sondern liegt, die Hinterbeine sind nach der linken Seite lang ausgestreckt. Um 9 Uhr 30 Min. schläft das Thier fest. Bei starkem Beklopfen reagirt es nicht. Athmung 28 mal pro Minute, ruhig und kräftig. Eine Viertelstunde später hebt das Thier den Kopf hoch und legt sich auf die andere Seite. Man kann beobachten, dass der hintere Körpertheil vollständig gelähmt ist. Zahl der Athemzüge 23 pro Minute. Bei leichtem Beklopfen des Kopfes hebt ihn das Kaninchen, um nach 2 Minuten wieder fest einzuschlafen. Um 10 Uhr hebt das Thier wiederum den Kopf und wälzt sich auf die andere Seite. Es macht andauernd Versuche, hochzukommen. Da aber die Nachhand gelähmt ist, misslingen sie. Von neuem tritt Schlaf ein. Nach 20 Minuten ist die Schmerzempfindung völlig aufgehoben. Auch der Cornealreflex ist geschwunden. Zahl der Athemzüge 22 pro Minute. Puls kräftig und regelmässig. 5 Uhr 5 Min. erwacht das Thier und richtet sich auf. Die Nachhand zeigt noch starke Lähmung, die erst nach drei weiteren Stunden verschwindet. Das Kaninchen erholt sich vollkommen.

Bei Versuch 55 erhielt das Thier 0,5 g Neuronal per os. Nach 30 Minuten trat Schlaf ein, der sich zu völliger Narcose vertiefte und 8 Std. 10 Min. anhielt.

Versuch 56. Am 2. 11. Vorm. 10 Uhr 30 Min. erhält ein Kaninchen, Körpergewicht 2,330 kg, per os 0,3 g Neuronal. Nach 15 Minuten Zahl der Athemzüge 54 pro Minute; Athmung regelmässig und gleichmässig. 10 Uhr 50 Min. beginnt sich Lähmung in der Nachhand einzustellen. Der abgesetzte Koth ist weich. 10 Minuten darauf ist die Zahl der Athemzüge auf 37 pro Minute gesunken. Athmung ruhig und kräftig. 11 Uhr 20 Min. tritt leichter Schlaf ein. Schmerzempfindung nicht aufgehoben, nur die Lähmung der Hinterextremitäten ist stark ausgeprägt. 2 Uhr 30 Min. hat sich das Thier vollständig erholt.

Bei Versuch 57 wurde auf 0,2 g Neuronal herabgegangen. Schlaf trat nicht mehr ein.

In den beiden nächsten Versuchen wurde Scopolamin subcutan und Neuronal per os gegeben.

Versuch 58. Am 4. 11. Vorm. 10 Uhr 20 Min. erhält ein Kaninchen, Körpergewicht 2,000 kg, 0,02 g Scopolamin subcutan und 30 Minuten später 0,3 g Neuronal per os. Nach der Scopolamineinspritzung zeigt sich das Thier lebhaft. Die Athmung ist ein wenig beschleunigt. 20 Minuten nach der Neuronalverabreichung tritt deutlich Lähmung der Nachhand ein. Das Bewusstsein ist dabei ungestört. Die Zahl der Athemzüge sinkt auf 40 in der Minute. Sie sind ruhig und regelmässig. 12 Uhr

10 Min. stellt sich Schläfrigkeit ein, jedoch zuckt das Thier bei Geräuschen zusammen. 20 Minuten später leichter Schlaf; der Kopf des Thieres liegt auf dem Boden auf. Bei Beklopfen desselben hebt ihn das Thier, lässt ihn aber bald wieder langsam sinken. 1 Uhr 15 Min. tiefe Narcose. Schmerzempfindung völlig aufgehoben. Athmung 36 mal pro Minute. Um 3 Uhr besteht nur noch leichter Schlaf, die Schmerzempfindung beginnt sich wieder einzustellen. Nach einer Stunde ist das Thier zwar noch benommen, nimmt aber schon wieder eine hockende Stellung ein und widerstrebt bei Berührung. Die Lähmung der Hinterextremitäten besteht noch eine Weile weiter.

Versuch 59. Am 5. 11. Vorm. 10 Uhr 45 Min. erhält ein Kaninchen, Körpergewicht 2,050 kg, 0,01 g Scopolamin subcutan und 30 Minuten später 0,2 g Neuronal per os. 15 Minuten nach der Scopolamineinspritzung zeigt sich die Athmung ein wenig beschleunigt. 11 Uhr 15 Min. wird dem Kaninchen die Neuronallösung per os gegeben. 11 Uhr 45 Min. Zahl der Athemzüge 52 in der Minute. Athmung gleichmässig und regelmässig. Um 12 Uhr zeigt sich Schwäche der Nachhand; das Thier ist jedoch munter. Schlaf tritt nicht ein.

Diese Versuche wurden aus den oben genannten Gründen nicht fortgesetzt. Die Verstärkung der Narcose durch das Scopolamin scheint nur eine geringe zu sein, doch sind die Versuche nicht zahlreich genug, um sichere Schlüsse zu gestatten.

Für eine zusammenfassende Betrachtung scheint es nothwendig, die intravenösen Versuche auszuschalten. Für diese ist es charakteristisch, dass schon kleine Dosen eines einzelnen Narcoticums rasch, aber nur auf ganz kurze Zeit, Narcose erzeugen. Da nun die narcotischen Wirkungen zweier verschiedener Arzneien bei intravenöser Injection nicht genau zur gleichen Zeit zu Stande kommen, ist es möglich, dass die Wirkung des einen schon vorbei ist, wenn die des andern erst anfängt, und Summation wäre natürlich nur zu erwarten, wenn die Effecte der einzelnen Arzneien zeitlich wenigstens ungefähr zusammenfallen. Wir haben ja gesehen, dass z. B. 0,2 g Urethan intravenös gegeben nur noch eine drei Minuten lang dauernde Narcose hervorrief. Besonders schwierig gestaltete sich die Anordnung dieser Experimente für mich auch deshalb, weil das Scopolamin für sich allein ja keine eigentliche Narcose erzeugt, so dass sich der Eintritt seiner centralen Wirkung nur aus der beginnenden Lähmung der Nachhand vermuthen liess. Ich habe aus diesen Gründen die Medicamente gleichzeitig und in verschiedener Reihenfolge gegeben, aber keine brauchbaren Resultate erhalten.

Die Versuche mit Scopolamin und Neuronal sind nicht zahlreich genug und sollen daher hier auch nicht näher besprochen werden.

Was nun die Scopolamin-Urethan- sowie die Scopolamin-Morphium-Versuche betrifft, so möchte ich vor Allem betonen, dass ihre Beurtheilung ebenfalls durch die Unfähigkeit des Scopolamins, für sich allein beim Kaninchen eine Narcose zu erzeugen, erschwert wird. Andererseits aber macht gerade diese Thatsache meine Versuche besonders interessant, weil durch sie gezeigt wurde, wie bedeutend die Verstärkung der narcotischen Eigenschaften eines Medicamentes durch ein zweites an und für sich scheinbar unwirksames Arzneimittel sein kann. Ich hebe hier aus meinen zahlreichen Experimenten nur einige besonders auffallende Ergebnisse hervor.

Während Urethan subcutan gegeben erst bei einer Dosis von 1,0 g pro Kilogramm Körpergewicht Narcose erzeugt und Scopolamin selbst bei



einer Dosis von 0,2 g relativ unwirksam bleibt, rufen 0,1 g Scopolamin + 0,2 g Urethan (Versuche 20 und 31) noch deutliche Narcose hervor. Ebenso macht sich die unterstützende Wirkung des Scopolamins bei einer Dosis von 0,75 Urethan noch geltend, selbst wenn nur Zehntelmilligramme verabfolgt wurden. Gibt man das Urethan per os, so kann man allerdings mit den Mengen nicht so heruntergehen. Dennoch lässt sich (Versuch 6) die stärkere Beeinflussung der Urethannarcose durch kleine Scopolaminmengen deutlich nachweisen.

Die Versuche über die Scopolamin-Morphin-Narcose, die schon etwas näher besprochen worden sind, haben ähnliche Resultate zu Tage gefördert.

Die Hauptergebnisse meiner Arbeit lassen sich in folgende Sätze zusammenfassen:

Das Scopolamin, das für sich allein beim Kaninchen keine Narcose erzeugt, verstärkt die narcotischen Eigenschaften des Urethans bedeutend. Kleine an und für sich zur Narcose nicht ausreichende Urethanmengen werden durch minimale Scopolamindosen zu narcotischen. Aehnlich wirkt das Scopolamin auf das Morphium.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Bürgi für die Anregung und bereitwillige Förderung meiner Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Scopolamin-Urethannarcose.

Versuch No.	Scopolamin subcutan	Urethan per os	Narcose Beginn		Narcose Dauer
1.	0,1	—	—		—
2.	0,2	—	—		—
3.	—	1,5	20 Min.		21 Std. — Min.
4.	—	1,0	—		—
5.	0,1	1,0	25 Min.		8 „ 40 „
6.	0,01	1,0	18 „		2 „ 20 „
7.	0,005	1,0	20 „	Mattigkeit	1 „ — „
8.	0,1	0,75	15 „	Schwäche	
	Urethan per os	Scopolamin subcutan			
9.	1,0	0,1	8 „		2 „ 35 „
10.	1,0	0,01	10 „		4 „ 15 „
11.	1,0	0,005	18 „		3 „ — „
12.	1,0	0,001	25 „		3 „ 35 „
13 u. 14.	0,75	0,1	20 „	ganz minimale Narcose	1 „ — „
		Urethan subcutan			
15.	—	1,0	30 „		1 „ 30 „
16.	—	0,75	— „	schwere Benommenheit, aber keine Narcose	



Versuch No.	Scopolamin subcutan	Urethan subcutan	Narcose Beginn		Narcose Dauer
17.	0,1	0,5	15 Min.		4 Std. 50 Min.
18.	0,1	0,4	15 „		1 „ 15 „
19.	0,1	0,3	45 „		4 „ 45 „
20.	0,1	0,2	25 „		1 „ 25 „
21.	0,1	0,1	— „		— „ — „
22.	0,0075	0,75	15 „		4 „ 20 „
23.	0,005	0,75	30 „		2 „ 10 „
24.	0,001	0,75	25 „		1 „ 5 „
25.	0,0005	0,75	25 „	leichter Schlaf	4 „ — „
26.	0,0001	0,75	15 „	„ „	3 „ 33 „
27.	0,02	0,5	— „		— „ — „
	Urethan subcutan	Scopolamin subcutan			
28.	0,6	0,1	15 „		6 „ 30 „
29.	0,5	0,1	15 „	(tiefe Narcose erst nach 6 Std.)	9 „ — „
30.	0,4	0,1	20 „		1 „ 20 „
31.	0,2	0,1	42 „		1 „ 20 „
32.	0,1	0,1	28 „	Mattigkeit, aber keine Narcose	1 „ 45 „
33.	0,75	0,01	20 „		2 „ 25 „
34.	0,75	0,0075	20 „		2 „ 40 „
35.	0,75	0,001	30 „		2 „ 47 „
36.	0,75	0,0005	35 „		1 „ 40 „
37.	0,75	0,0001	10 „		4 „ 5 „
38.	0,6	0,02	20 „		1 „ 45 „
39.	0,5	0,075	27 „		6 „ 20 „
40.	0,5	0,02	20 „	Mattigkeit, aber kein Schlaf	— „ 40 „
	Scopolamin intravenös				
41.	0,1	—	— „		— „ — „
		Urethan intravenös			
42.	—	0,6	sofort		1 „ 25 „
43.	—	0,4	„		— „ 10 „
44.	—	0,2	„		— „ 3 „
45.	—	0,1	—		— „ — „
	Scopolamin intravenös	Urethan intravenös			
46.	0,1	0,1	14 Min.	Schwäche, aber keine Narcose	— „ — „
	Urethan intravenös	Scopolamin intravenös			
47.	0,1	0,1	10 „	geringgrad. Schwäche	— „ — „

Versuch No.	Scopolamin intravenös	Urethan gleichzeitig	Narcose Beginn	Narcose Dauer
48.	0,1	0,1	— Min. sof. Mattigkeit, keine Narcose	— Std. — Min.

Scopolamin-Morphinnarcose.

Versuch No.	Scopolamin subcutan	Morphium subcutan	Narcose Beginn	Narcose Dauer
49.	0,005	0,01	sofort	3 Std. — Min.
50.	0,0005	0,01	„	2 „ 25 „
51.	0,0001	0,01	8 Min. leichter Schlaf, aber keine Narcose	— „ — „
52.	0,0005	0,005	10 „	1 „ 20 „
53.	0,0001	0,005	— „	— „ — „

Scopolamin-Neuronalnarcose.

Versuch No.	Scopolamin subcutan	Neuronal per os	Narcose Beginn	Narcose	Narcose Dauer
54.	—	0,75	15 Min.		7 Std. 50 Min.
55.	—	0,5	30 „		8 „ 10 „
56.	—	0,3	50 „	leichter Schlaf	3 „ 10 „
57.	—	0,2	— „		— „ — „
58.	0,02	0,3	60 „		3 „ 40 „
59.	0,01	0,2	— „		— „ — „

Literatur.

1) Adler, Ein Fall schwerer Hyoscinvergiftung. Berliner klin. Wochenschr. 1891. No. 10. S. 258.
2) Bloch, Bericht aus der 12. Versammlung der otologischen Gesellschaft. Deutsche med. Wochenschr. 1903. No. 28.
3) Blos, Beiträge zur klin. Chirurgie von Bruns. Bd. XXXV, 3.
4) Braun, L. H. Braun's Mischnarcose. Wiener klin. Wochenschr. 1901. No. 46.
5) H. Braun, Ueber Mischnarcosen und ihre rationelle Verwendung. Arch. f. klin. Chirurgie. 1901.
6) Derselbe, Zur Aether-Chloroform-Mischnarkose. Centralbl. f. Chirurgie. 1903. No. 14.
7) Bunke, Scopolaminum hydrobromicum. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. 1903. Bd. XIII. H. 1.
8) Bürgi, Emil, Ueber die Beeinflussung der narcotischen Wirkung eines Medicaments durch ein zweites Narcoticum. Correspondenzbl. f. Schweizer Aerzte. 1909.
9) Cloetta-Filehne, Lehrbuch der Arzneimittel und Arzneiverordnungslehre. 1901.
10) Doumont, Handbuch der allgemeinen und localen Anästhesie. 1903.
11) Ernst, Dissertation. Dorpat 1893.
12) Flatau, Ueber die Verwendung der Morphin-Scopolaminnarcose. Münchener med. Wochenschr. 1903. No. 28.
13) Fröhner, Arzneimittellehre. 1903. Toxikologie. 1903.



14) Geppert, Neue Narcotisirungsmethode. Deutsche med. Wochenschr. Bd. XXV. No. 27, 29.
15) Gibson, Atropin vor der Aethernarcose. Ref. in Fortschritt d. Chir. 1898.
16) Grevson, Nochmals die Morphium-Scopolaminnarcose. Münchener med. Wochenschrift. 1903. No. 32.
17) Hartog, Die Aethernarcose in Verbindung mit Morphin-Scopolamininjection. Münchener med. Wochenschr. 1903. No. 46.
18) Honigmann, Ueber Mischnarcosen. Langenbeck's Arch. 1899. Bd. 58. S. 730.
19) Husemann, Antagonistische und antidotarische Studien. Arch. f. exp. Pathol. 1877. Bd. 6. H. 5.
20) Derselbe, Referat aus Müller's Anästhetica.
21) Kionka, Narcose. Eulenburg's Realencyclopädie. 1898. Bd. XVI.
22) Kobert, Lehrbuch der Intoxicationen.
23) Kochmann, Ueber die therapeutischen Indicationen des Scopolaminum hydrobromicum. Therapie d. Gegenw. 1903. Maiheft.
24) Korff, Die Narcose des Herrn Dr. Schneiderlin. Münchener med. Wochenschr. 1901. No. 29.
25) Derselbe, Morphin-Scopolaminnarcose. Ebenda. 1902. No. 27.
26) Derselbe, Zur Morphin-Scopolaminnarcose. Ebenda. 1902. No. 33.
27) Derselbe, Morphin-Scopolaminnarcose. Ebenda. 1903. No. 46.
28) Kunkel, Handbuch der Toxikologie. 1890—1901.
29) Lewin, Nebenwirkungen der Arzneimittel. Berlin 1893.
30) Liebreich und Langaard, Compendium der Arzneiverordnungen. 1902.
31) Luria, Die Bedeutung der Narcose in der modernen Chirurgie. Deutsche med. Wochenschr. 1901.
32) Marmetschge, Ueber die Scopolamin-Morphinnarcose. Dissert. Leipzig 1904.
33) v. Mikulicz, Arch. f. klin. Chir. 1901. Bd. 64. S. 758. Deutsche Klinik. 1901. Bd. VIII. S. 1.
34) Derselbe, Die verschiedenen Methoden der Schmerzbetäubung. Beil. z. Centralblatt f. Chir. 1901. No. 29.
35) v. Nussbaum, Bayr. ärztl. Intelligenzbl. 1863.
36) Overton, Studien über die Narcose. Jena 1901.
37) Ostermayer, Allg. Zeitschr. f. Psych. 1891. Bd. XLVII. S. 304.
38) Penzoldt, Lehrbuch der klin. Arzneibehandlung. Jena 1900.
39) Regenbogen, Arzneimittellehre.
40) Rosenfeld, Therapeutische Erfahrungen mit Scopolamin. hydrobrom. Ther. d. Gegenwart. Juli 1902.
41) Schickelberger, Morphin-Scopolaminnarcose. Wiener klin. Wochenschr. 1902. No. 51.
42) Derselbe, Beiträge zur Scopolamin-Morphinnarcose. Ebenda. 1903.
43) Schmiedeberg, Arzneimittellehre.
44) Schneiderlin, Eine neue Narcose. Aerztl. Mittheilungen aus u. für Baden. Mai 1900.
45) Derselbe, Die Scopolamin-Morphiumnarcose. Münchener med. Wochenschr. 1903. No. 9.
46) Sohrt, Pharmako-therapeut. Studien über Hyoscin. Dissert. Dorpat 1886.
47) v. Steinbüchel, Schmerzverminderung und Narcose in der Geburtshilfe mit specieller Berücksichtigung der combinirten Scopolamin-Morphinanästhesie. Leipzig und Wien 1903.
48) Stolz, Zur Scopolamin-Morphinnarcose. Wiener klin. Wochenschr. 1903. No. 41.
49) Straub, Versuche und Bemerkungen zur Theorie der Urethanwirkung.

50) Thöle, Allgemeine Narcose. Deutsche militärärztl. Zeitung, ref. im Centralbl. f. Chirurgie. 1901.
51) Tillmanns, Lehrbuch der allgemeinen und speciellen Chirurgie. 1901. Bd. I.
52) Töpel, Mischnarcosen. Dissertation. Leipzig 1904.
53) Volkmann, Beiträge zur Morphium-Scopolaminnarcose. Deutsche med. Wochenschrift. 1903. No. 51.
54) Wild, Ueber die Scopolamin-Morphinnarcose. Berliner klin. Wochenschr. 1903. No. 9.
55) Witzel, Wie sollen wir narcotisiren? Münchener med. Wochenschr. 1902. No. 48.
56) Zahradnicki, Narcosenstatistik. Centralbl. f. Chir. 1903. No. 1.
57) Zehl, Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1908. Bd. 8.



LI.

Experimentelle Studien über Volumveränderungen des Herzens.

Von

Prof. Dr. **M. Heitler** (Wien).

(Hierzu Tafel XXV u. XXVI.)

Im Jahre 1882 habe ich in meiner Arbeit „Ueber acute Herzerweiterung“[1]) angegeben, dass das Herz bei Klappenfehlern im Stadium der Compensationsstörung fortwährenden Volumschwankungen unterworfen sei, und dass das Herz auch bei anderen Krankheiten, insbesondere bei Chlorose, bei auf verschiedener Grundlage beruhenden Anämien dieselben Volumschwankungen wie bei Klappenfehlern zeige. Später habe ich die Volumschwankungen wie bei vorgenannten Krankheiten auch bei fieberhaften Krankheiten constatirt[2]) und in der Arbeit „Ueber die Wirkung thermischer und mechanischer Einflüsse auf den Tonus des Herzmuskels“[3]) habe ich die Volumschwankungen genauer beschrieben. Im Jahre 1890[4]) habe ich gefunden, dass auch das normale Herz in seinem Volum schwankt und im Jahre 1896[5]) habe ich die Mittheilung gemacht, dass die Volumschwankungen des Herzens mit Schwankungen des Pulses einhergehen, welche Thatsache ich schon im Jahre 1889 festgestellt habe. Ein weiteres Eindringen auf dem Gebiete schien mir auf klinischem Wege nicht möglich und ich wandte mich an das Experiment, ermuntert insbesondere durch gelegentliche Beobachtungen über Volumveränderungen des Herzens, welche ich bei meinen experimentellen Studien über Herzarrhythmie gemacht habe. Mit dem Studium der Volumveränderungen des Herzens haben sich schon Marey, François-Franck, Knoll, Roy und Adami, Tigerstedt und Johannesen, und Stefani beschäftigt, doch haben diese Forscher mit ihren Studien andere Zwecke

1) Wiener med. Wochenschr. No. 22, 23. 1882.

2) Ueber den Einfluss forcirter Athmung auf den Tonus des Herzmuskels. Centralblatt f. d. ges. Therapie. H. 1. 1893.

3) Centralbl. f. d. ges. Therapie. H. 4. 1894.

4) Die Percussionsverhältnisse am normalen Herzen. Wien. klin. Wochenschr. No. 41, 42. 1890.

5) Volumschwankungen des Herzens mit Schwankungen des Pulses etc. Wien. med. Wochenschr. No. 13. 1896; ferner: Ueber das Zusammenfallen von Volumveränderungen des Herzens mit Veränderungen des Pulses. Berl. klin. Wochenschr. No. 10. 1906.



verfolgt; ich habe mir die Aufgabe gestellt die Beziehungen zwischen Puls und Herzvolum festzustellen.

Ich habe die Versuche im Laboratorium von weil. Prof. von Basch ausgeführt; als Versuchsthiere dienten Hunde[1]). Den Beginn der Studien bildeten Versuche, bei welchen die Volumveränderungen am freigelegten Herzen direct beobachtet wurden. Die Versuche ergaben folgendes: Das Volum des Herzens nahm zu bei Compression der Aorta, bei Vagusreizung, bei Erstickung; beim Auftreten von Krämpfen in Folge mangelhafter Curaresirung wurde das Herz wesentlich grösser, mit Nachlass der Krämpfe wurde dasselbe kleiner[2]). Bei Acceleransreizung wurde das Herz bei eintretender rascherer Action kleiner, mit Nachlass der Reizung wurde dasselbe bei eintretender Verlangsamung der Action grösser. Auch bei spontan auftretender Beschleunigung seiner Thätigkeit wurde das Herz kleiner, bei spontan auftretender Verlangsamung seiner Thätigkeit wurde dasselbe grösser. Manches Thier zeigte nach Eröffnen des Thorax starke Tachycardie, das Herz war klein; als das Herz nach einiger Zeit langsamer schlug, wurde es grösser. Bei manchem Versuche war nach Eröffnen des Thorax Bradycardie, das Herz war gross, als dann das Herz rascher schlug, wurde es kleiner. Manchmal trat während des Versuches plötzlich Herzjagen auf, das Herz wurde sehr klein, die Verkleinerung betraf insbesondere den linken Ventrikel, derselbe war fast vollständig geschwunden, so dass nur die Spitze sichtbar war. Bei Compression der Vena cava inferior wurde das Herz kleiner. Der Uebergang vom grossen Volum zum kleinen oder vom kleinen Volum zum grossen vollzog sich manchmal plötzlich, das Herz wurde plötzlich gross und plötzlich klein; dieser rasche Volumwechsel zeigte sich in sehr auffallender Weise bei plötzlich einsetzender Verlangsamung oder plötzlich einsetzender Beschleunigung der Herzaction.

Bei einem Versuche habe ich folgendes beobachtet. Das Herz zeigte den gewöhnlichen Volumwechsel der Systole und Diastole; plötzlich trat

---

1) Die Versuche fallen in die Wintersemester der Jahre 1900 und 1901. Eine vorläufige Mittheilung über dieselben erschien im Jahre 1903. Experimentelle Studien über Volumveränderungen des Herzens. Centralbl. f. inn. Med. No. 26. 1903 und in der Wien. klin. Wochenschr. No. 51. 1908. Sitzungsber. der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien.

2) Vor mehreren Jahren, als ich mich klinisch mit dem Studium der Volumveränderungen des Herzens beschäftigte, constatirte ich bei einem Epileptiker während eines Anfalles eine beträchtliche Vergrösserung der Herzdämpfung, insbesondere war die Dämpfung nach oben und nach rechts stark vergrössert, an den übrigen Partien des Thorax war keine Veränderung des Percussionsschalles nachweisbar. Obwohl mit der raschen und beträchtlichen Volumveränderung des kranken Herzens vertraut, war ich von dem Befunde frappirt; die Schwierigkeit der Untersuchung — die Krämpfe waren sehr heftig — mahnte zur Vorsicht. Nach der Erfahrung am Hunde — das rasche bedeutende Anschwellen des Herzens mit Einsetzen von Krämpfen und das rasche Abschwellen desselben mit Nachlass derselben — ist es unzweifelhaft, dass die grosse Dämpfung während des Anfalles durch das vergrösserte Herz bedingt war; während der Krämpfe trat eine beträchtliche Erweiterung des Herzens auf, welche mit Aufhören der Krämpfe zurückging.



nach der Diastole, nach einem sehr kurzen Intervall, eine beträchtliche Erweiterung des Herzens auf, der linke Ventrikel wurde dabei auffallend blass. Die Erscheinung wiederholte sich durch einige Zeit in regelmässiger Weise; auf jede Diastole, während welcher das Volum nicht wesentlich zunahm, folgte nach einem sehr kurzen Intervall eine beträchtliche Erweiterung. Die Herzaction war während der Dauer der Erscheinung verlangsamt.

Starke Volumveränderungen zeigte das Herz nach Infusion von physiologischer Kochsalzlösung in die Vena jugularis. Die bedeutende Zunahme des Herzvolums und die stark verlangsamte Herzaction bot ausgezeichnete Gelegenheit die Volumveränderungen zu verfolgen; bei stark unregelmässiger Herzaction, wie sie häufig nach Infusion von grösseren Mengen Flüssigkeit auftrat, sah man fortwährenden, der unregelmässigen Herzaction entsprechenden Wechsel des Herzvolums, man konnte gut sehen, wie der linke Ventrikel bei rascher Contraction sich wesentlich verkleinerte. Die Volumzunahme und Volumabnahme betraf meistens beide Ventrikel in gleichmässiger Weise; manchmal wurde ein Ventrikel wesentlich grösser oder kleiner, während der andere keine auffallende Volumveränderung zeigte. Die bedeutende Verlangsamung der Herzaction im späteren Stadium des Infusionsversuches machte es möglich, die Durchmesser des Herzens direct zu messen; die in kurzen Zeiträumen vorgenommenen Messungen ergaben Unterschiede von 1—5 mm.

Wurde die Oberfläche des Ventrikels mit einer Nadelspitze gereizt, so trat nach einiger Zeit ein successives Abnehmen und Zunehmen des Herzvolums, ein successives Abschwellen und Anschwellen des Herzens auf, welches regelmässig sich wiederholend durch längere Zeit anhielt. Mit Abnahme des Volums wurde die Herzaction rascher, mit Zunahme des Volums wurde die Herzaction langsamer; das Herz wurde also unter stetig zunehmender Beschleunigung seiner Action successive kleiner und unter stetig zunehmender Verlangsamung seiner Action successive grösser. Die Pulscurve mit dem v. Basch'schen Federmanometer verzeichnet, zeigte mit Abnahme des Volums Zunahme der Pulsfrequenz und Ansteigen des Blutdruckes, mit Zunahme des Volums Abnahme der Pulsfrequenz und Abfall des Blutdruckes. Auch bei den Infusionsversuchen konnte man häufig im späteren Stadium des Versuches kürzere oder längere Zeit anhaltende periodische Volumveränderungen beobachten. Bei einem Versuche traten vorübergehend periodische Volumschwankungen auf nach Eröffnen des Thorax, bevor ein weiterer Eingriff vorgenommen wurde.

Nach diesen Versuchen ging ich zur graphischen Darstellung der Volumveränderungen über; ich bediente mich bei derselben der von v. Basch ersonnenen plethysmographischen Methode, nach welcher das Herzvolum aus dem mit Flüssigkeit gefüllten Pericardialsack verzeichnet wird. Die Methode ist in der Arbeit von Karl v. Stejskal: „Kritisch-experimentelle Studien über den Herztod in Folge von Diphtherietoxin" (Zeitschr. für klin. Medicin. 51. Bd. H. 1 u. 2) beschrieben; sie besteht in Folgendem.

Das Sternum wird genau in der Mittellinie gespalten und ein mit Doppelschlitz versehenes Kautschukröhrchen, das mit einer Glascanüle verbunden ist, mittelst einer gekrümmten Lancetnadel in die Pericardial-



höhle eingeführt; das Kautschukrohr durchsetzt die Pericardialhöhle. Ueber das mit der Nadel in Verbindung stehende Ende wird der Herzbeutel festgebunden, ebenso über die Glascanüle. Durch die Glascanüle wird physiologische Kochsalzlösung in die Pericardialhöhle eingespritzt bis zur leichten Blähung des Herzbeutels (in späteren Versuchen hat v. Basch Sesamöl eingespritzt). Da die Carotis mit einem Hg-Manometer in Verbindung steht, kann man sehen, dass durch diese Füllung des Herzbeutels weder die Pulsfrequenz noch der Blutdruck eine wesentliche Aenderung erlitten hatten. Die aus dem Pericardialsack hervorragende Canüle steht mit einem Glasrohr, das mit Wasser gefüllt ist, in Verbindung. In dasselbe taucht leicht beweglich ein Schwimmer, dessen Schwankungen noch durch einen Hebel vergrössert werden. Da das Rohr ziemlich breit ist, so sind die Druckschwankungen sehr gering, sie betragen kaum 5 mm. Es kommen also nur die Volumschwankungen, die durch einen auf dem Hebel ruhenden Schwimmer registrirt werden, zum Ausdruck. Der Apparat ist ein Cardioplethysmograph nach dem Constructionsprincip von Kronecker. Der Cardioplethysmograph verzeichnet den Pulselevatoren entgegengesetzte Bewegungen, dem aufsteigenden Systoleschenkel der Pulscurve entspricht der absteigende Schenkel der Volumcurve und dem absteigenden Diastoleschenkel der Pulscurve entspricht der aufsteigende Schenkel der Volumcurve.

Um eine grosse Mannigfaltigkeit der Pulsverhältnisse hervorzurufen, wurden verschiedene Eingriffe vorgenommen: Compression der Aorta und der Vena cava, Reizung des Vagus, des Accelerans und des Ischiadicus, Injection von Digitalis, Atropin, Strychnin, Nicotin, Infusion von physiologischer Kochsalzlösung in die Vena jugularis, Erstickung; die spontan auftretenden Arrhythmien, welche bei manchen Thieren nach Eröffnung des Thorax auftraten und durch längere Zeit anhielten, gaben ebenfalls günstiges Material für die Analyse.

Die Studien haben ergeben, dass zwischen Puls und Herzvolum die innigsten Beziehungen bestehen, dass die geringsten Veränderungen des Pulses mit Volumveränderung des Herzens einhergehen oder mit anderen Worten, dass die geringsten Veränderungen des Herzvolums sich in Veränderungen des Pulses ausprägen, dass die Beziehungen zwischen Puls und Herzvolum eine strenge Gesetzmässigkeit zeigen; man kann sagen, die Pulscurve ist auch die Volumcurve des Herzens.

Das Studium der Volumveränderung des Herzens fordert eine gesonderte Analyse der Volumveränderung während der Systole und während der Diastole. Ich unterscheide die Grösse der Volumabnahme des Ventrikels während der Systole und das Volum des Ventrikels am Ende der Systole, letztere bezeichne ich als Systolevolum; ferner die Grösse der Volumzunahme des Ventrikels während der Diastole und das Volum des Ventrikels am Ende der Diastole, letztere bezeichne ich als Diastolevolum. Um einen klaren Einblick in die Volumveränderung des Herzens zu gewinnen, ist es nothwendig, die Volumveränderung während der einzelnen Zeitabschnitte der Systole und Diastole zu bestimmen.

Die Grösse der Volumabnahme des Ventrikels während der Systole und das Systolevolum, d. i. das Volum des Ventrikels am Ende der

Systole hängen ab von der Contractionsgeschwindigkeit des Ventrikels und von der Zeitdauer der Systole, vom Drucke, unter welchem sich der Ventrikel contrahirt, von der Grösse des Diastolevolums der vorhergehenden Herzevolution, d. i. von der Grösse des Ventrikels am Ende der vorhergehenden Diastole und von der Grösse des Ventrikels.

Bei rascher Contraction ist die Volumabnahme des Ventrikels grösser als bei langsamer Contraction, d. h. wenn sich der Ventrikel in einem bestimmten Zeitintervall rasch contrahirt, so ist er am Ende desselben kleiner, als wenn er sich in demselben Zeitintervall langsam contrahirt. Bei Contraction unter niederem Drucke ist die Volumabnahme grösser als bei Contraction unter hohem Drucke. Die Grösse der Volumabnahme des Ventrikels hängt demnach ab von der Geschwindigkeit, mit welcher und vom Drucke, unter welchem er sich contrahirt. Da Contractionsgeschwindigkeit und Druck in den verschiedenen Phasen der Systole nicht gleich sind, so ist die Grössenabnahme des Ventrikels in den verschiedenen Phasen der Systole verschieden.

Bei Combination von Contractions- und Druckverhältnissen, welche das Volum in gleichem Sinne beeinflussen, wie langsame Contraction und hoher Druck, oder rasche Contraction und niederer Druck, ist die Wirkung auf das Volum im entsprechenden Sinne eine grössere, es summirt sich die Wirkung beider Factoren. Hoher Druck erhöht die Wirkung langsamer Contraction, oder umgekehrt, langsame Contraction erhöht die Wirkung hohen Druckes; rasche Contraction erhöht die Wirkung niederen Druckes, oder umgekehrt, niederer Druck erhöht die Wirkung rascher Contraction. Bei langsamer Contraction unter hohem Drucke ist die Volumabnahme des Ventrikels geringer als bei langsamer Contraction unter niederem Drucke, bei rascher Contraction unter niederem Drucke ist die Volumabnahme des Ventrikels grösser als bei rascher Contraction unter hohem Drucke.

Bei Combination von Contractions- und Druckverhältnissen, welche das Volum im entgegengesetzten Sinne beeinflussen, wie langsame Contraction und niederer Druck oder rasche Contraction und hoher Druck, wird die Wirkung des einen Factors durch die Wirkung des anderen verringert; langsame Contraction verringert die Wirkung niederen Druckes, oder umgekehrt, niederer Druck verringert die Wirkung langsamer Contraction; rasche Contraction verringert die Wirkung hohen Druckes oder umgekehrt, hoher Druck verringert die Wirkung rascher Contraction. Wenn sich der Ventrikel langsam unter niederem Drucke contrahirt, so wird durch den niederen Druck die Wirkung der langsamen Contraction verringert, die Volumabnahme ist durch den niederen Druck eine grössere, oder man kann auch sagen, die Wirkung des niederen Druckes wird durch die langsame Contraction verringert, die Volumabnahme ist durch die langsame Contraction eine geringere. Wenn sich der Ventrikel rasch unter hohem Drucke contrahirt, so wird durch den hohen Druck die Wirkung der raschen Contraction verringert, die Volumabnahme ist durch den hohen Druck eine geringere, oder man kann auch sagen, die Wirkung des hohen Druckes wird durch die rasche Contraction verringert, die Volumabnahme ist durch die rasche Contraction eine grössere.



Bei Contraction des Ventrikels bei geringem Unterschiede zwischen Minimal- und Maximaldruck ist die Volumabnahme grösser als bei grösserem Unterschiede zwischen Minimal- und Maximaldruck. Von wesentlicher Bedeutung sind hierbei die absoluten Druckverhältnisse. Wenn sich der Ventrikel bei geringem Unterschiede zwischen Minimal- und Maximaldruck unter hohem absoluten Drucke contrahirt, so ist die Volumabnahme gross, wenn sich der Ventrikel bei geringem Unterschiede zwischen Minimal- und Maximaldruck unter niederem absoluten Drucke contrahirt, so ist die Volumabnahme gering; für die Grösse der Volumabnahme sind nebst der Grösse des Unterschiedes zwischen Minimal- und Maximaldruck die übrigen Factoren, welche das Volum beeinflussen, bestimmend.

Wenn sich der Ventrikel langsam contrahirt, die Zeitdauer der Systole aber eine längere ist, so kann die Volumabnahme während der Systole ebenso gross oder auch grösser sein, d. h. der Ventrikel kann am Ende der Systole ebenso klein oder auch kleiner sein, als wenn sich der Ventrikel rasch contrahirt, die Zeitdauer der Systole aber eine kürzere ist.

Das Volum des Ventrikels am Ende der vorhergehenden Diastole, das Diastolevolum der vorhergehenden Herzevolution beeinflusst die Grösse der systolischen Volumabnahme und das Systolevolum, d. i. das Volum des Ventrikels am Ende der Systole in folgender Weise. Bei gleichen Contractionsverhältnissen — gleiche systolische Pulsschenkel und gleicher Druck — ist die systolische Volumabnahme grösser bei grossem Diastolevolum der vorhergehenden Herzevolution als bei kleinem Diastolevolum der vorhergehenden Herzevolution, mit anderen Worten, wenn der Ventrikel am Ende der vorhergehenden Diastole gross ist, so ist bei gleichen Contractionsverhältnissen die systolische Volumabnahme grösser, als wenn der Ventrikel am Ende der vorhergehenden Diastole klein ist. Das Volum des Ventrikels am Ende der Systole ist bedingt durch die Grösse der systolischen Volumabnahme und durch die Grösse des Ventrikels am Ende der vorhergehenden Diastole, durch das Diastolevolum der vorhergehenden Herzevolution. Ist letzteres gross, so kann das Volum des Ventrikels am Ende der Systole auch bei grosser systolischer Volumabnahme gross sein, es kann ebenso gross oder auch grösser sein, als bei geringer systolischer Volumabnahme und kleinem Diastolevolum der vorhergehenden Herzevolution. So ist der Ventrikel am Ende der Extrasystole immer kleiner als am Ende der Systole der der Extrasystole vorhergehenden Herzevolution, wegen des geringen Diastolevolums der vorhergehenden Herzevolution, d. i. wegen geringer Ausdehnung des Ventrikels vor der Extrasystole; dies ist auch dann der Fall, wenn die systolische Volumabnahme während der der Extrasystole vorhergehenden Herzevolution grösser ist als während der Extrasystole. Bei dieser Bedeutung des Diastolevolums ist es klar, dass das Volum des Ventrikels am Ende der Systole bei verschiedenen Contractionsverhältnissen gleich sein kann.

Bei gleichen Contractionsverhältnissen — gleiche systolische Pulsschenkel und gleicher Druck — ist die systolische Volumabnahme grösser bei grossem Volum des Ventrikels als bei kleinem Volum desselben.

In Folgendem geben wir einige Beispiele über die Beziehungen zwischen Contractionsgeschwindigkeit und Druck und Volum des Ventrikels.

1. Beziehungen zwischen Contractionsgeschwindigkeit und Druck und Volum des Ventrikels in den verschiedenen Phasen der Systole.

Die Contractionsgeschwindigkeit des Ventrikels ist im Verlaufe der Systole keine gleichmässige; sie ist im Beginn derselben geringer, nimmt im weiteren Verlaufe zu und wird am Ende wieder geringer; da der Druck vom Beginn der Systole bis zum Ende derselben zunimmt, so haben wir es im Beginn der Systole mit langsamer Contraction unter niederem Drucke, im weiteren Verlaufe mit rascherer Contraction unter höherem Drucke und am Ende mit langsamer Contraction unter hohem Drucke zu thun.

Die Zeitdauer der Systole betrug während einer Herzevolution 2,5 mm, die Länge des Systoleschenkels 32,5 mm. Die Contractionsgeschwindigkeit des Ventrikels, der Druck in je einem halben Millimeter Zeit der Systole und die diesen Zeitintervallen entsprechende Volumabnahme gestaltete sich folgendermaassen[1]):

	Contractions-zeit	Contractions-geschwindigkeit	Volumabnahme des Ventrikels	Durchschnittliche Volumabnahme für 1 mm Contractionsgeschwindigkeit	Druck am Ende der Contractions-phase
1.	0,5 mm	4,0 mm	1,5 mm	0,375 mm	148 mm Hg (im Beginn der Systole 132 mm Hg)
2.	0,5 „	7,75 „	1,8 „	0,248 „	179 mm Hg
3.	0,5 „	11,5 „	1,9 „	0,165 „	224 „ „
4.	0,5 „	7,0 „	0,7 „	0,1 „	552 „ „
5.	0,5 „	2,25 „	0,1 „	0,044 „	261 „ „

Im ersten halben Millimeter Zeit beträgt die Volumabnahme des Ventrikels bei einer Contractionsgeschwindigkeit von 4 mm 1,5 mm; die Volumabnahme ist demnach bei langsamer Contraction unter niederem Drucke eine grosse, der Effect der langsamen Contraction ist durch niederen Druck compensirt. Im zweiten halben Millimeter Zeit beträgt die Volumabnahme bei einer Contractionsgeschwindigkeit von 7,75 mm 1,8 mm. Die Volumabnahme ist grösser als im ersten halben Millimeter Zeit, doch entspricht die Grösse der Volumabnahme nicht der grösseren Contractionsgeschwindigkeit, bei fast doppelt grosser Contractionsgeschwindigkeit ist die Volumabnahme um drei Zehntel Millimeter grösser, der Effect der grösseren Contractionsgeschwindigkeit ist durch die mit Zunahme der Contractionsgeschwindigkeit einhergehende Drucksteigerung verringert. Im dritten halben Millimeter Zeit ist bei grösserer Contractionsgeschwindigkeit die Volumabnahme nicht wesentlich grösser als im

1) Die Contractionsgeschwindigkeit des Ventrikels in den einzelnen Zeitintervallen der Systole wurde in üblicher Weise bestimmt. Die Zeitdauer der Systole betrug nach der Berechnung an der Zeitmarkirung 0,334 Sec., 0,5 mm Zeit = 0,0668 Sec., dies ist jedoch für die Darstellung der Verhältnisse nicht von Belang.



zweiten halben Millimeter Zeit, in Folge des höheren Druckes ist der Effect der grösseren Contractionsgeschwindigkeit ein geringerer. Im vierten halben Millimeter Zeit beträgt die Volumabnahme bei einer Contractionsgeschwindigkeit von 7 mm 0,7 mm; die Volumabnahme ist durch Combination von langsamer Contraction und hohem Druck eine geringere. Der Vergleich der Volumabnahme im zweiten und vierten halben Millimeter Zeit zeigt sehr prägnant den Einfluss des Druckes auf das Volum; bei fast gleicher Contractionsgeschwindigkeit ist die Grösse der Volumabnahme um mehr als die Hälfte verschieden, dieser Unterschied ist durch den verschiedenen Druck bedingt. Im fünften halben Millimeter Zeit ist die Volumabnahme eine sehr geringe, sie beträgt bei einer Contractionsgeschwindigkeit von 2,5 mm 0,1 mm; es combinirt sich hier sehr langsame Contraction und sehr hoher Druck. Der Vergleich der Volumabnahme im ersten und fünften halben Millimeter Zeit zeigt ebenfalls deutlich den Einfluss des Druckes auf das Volum.

2. Grössere Volumabnahme bei grösserer Contractionsgeschwindigkeit und niedrigerem Drucke. Figur I. (Puls mit grossen, Volum mit entsprechenden kleinen Buchstaben bezeichnet.) Figur I. A, B.

Systole A: Zeitdauer der Systole 2 mm, Minimaldruck 114 mm Hg, Maximaldruck 182 mm Hg, Contractionsgeschwindigkeit im ersten Millimeter Zeit 25 mm, im zweiten Millimeter Zeit 8 mm, Volumabnahme 3,5 mm.

Systole B: Zeitdauer der Systole 1,5 mm; Minimaldruck 104 mm Hg, Maximaldruck 174 mm Hg; Contractionsgeschwindigkeit im ersten Millimeter Zeit 29,5 mm, im halben Millimeter Zeit 3,5 mm; Volumabnahme 6 mm.

Das Diastolevolum der vorhergehenden Herzevolution ist bei beiden Systolen fast gleich. Da das Diastolevolum der vorhergehenden Herzevolution von wesentlichem Einfluss auf die Grösse der Volumabnahme während der nächstfolgenden Systole ist, so können in Beziehung von Contractionsgeschwindigkeit und Druck auf das Volum nur Systolen mit einander verglichen werden, bei welchen das Diastolevolum der vorhergehenden Herzevolutionen gleich ist.

3. Grössere Volumabnahme bei grösserer Contractionsgeschwindigkeit und gleichen Druckverhältnissen. Figur I. C, D.

Systole C: Zeitdauer der Systole 1,25 mm, Minimaldruck 114 mm Hg, Maximaldruck 182 mm Hg, Volumabnahme 5 mm.

Systole D: Zeitdauer der Systole 1 mm, Minimaldruck 115 mm Hg, Maximaldruck 181 mm Hg, Volumabnahme 8 mm. Diastolevolum der vorhergehenden Herzevolutionen bei beiden Systolen gleich.

4. Grössere Volumabnahme bei grösserer Contractionsgeschwindigkeit und höherem Drucke. Figur I. E, F.

Systole E: Zeitdauer der Systole 1,25 mm, Minimaldruck 104 mm Hg, Maximaldruck 184 mm Hg, Volumabnahme 3,5 mm.

Systole F: Zeitdauer der Systole 1 mm, Minimaldruck 115 mm Hg,



Maximaldruck 198 mm Hg, Volumabnahme 6,5 mm. Diastolevolum der vorhergehenden Herzevolutionen bei beiden Systolen gleich.

5. Gleiche Volumabnahme bei rascher Contraction und kürzerer Zeitdauer der Systole und bei langsamer Contraction und längerer Zeitdauer der Systole. Figur I. G, H.

Systole G: Zeitdauer der Systole 1,5 mm, Volumabnahme 3 mm.

Systole H: Zeitdauer der Systole 2,5 mm, Volumabnahme 3 mm. Druckverhältnisse bei beiden Systolen gleich, auch Diastolevolum der vorhergehenden Herzevolutionen gleich.

6. Grössere Volumabnahme bei langsamer Contraction und längerer Zeitdauer der Systole als bei rascher Contraction und kürzerer Zeitdauer der Systole. Figur I. J, K.

Systole J: Zeitdauer der Systole 2,75 mm, Volumabnahme 3,25 mm.

Systole K: Zeitdauer der Systole 1,5 mm, Volumabnahme 3 mm. Druckverhältnisse bei beiden Systolen gleich, auch Diastolevolum der vorhergehenden Herzevolutionen gleich.

Die Diastole betrachte ich, wie Luciani, als activen Vorgang; das Herz erweitert sich nicht durch Nachlass der dasselbe zusammenziehenden Kräfte, sondern durch Action erweiternder Kräfte; der activen Contraction ist die active Distraction entgegenzusetzen. Die Distractionsgeschwindigkeit des Ventrikels ist im Beginne der Diastole gering, sie nimmt im weiteren Verlaufe derselben zu und wird gegen Ende wieder geringer; der Ventrikel distrahirt sich demnach im Beginn der Diastole langsam unter höherem Drucke, im weiteren Verlaufe rascher unter stetig abnehmendem Drucke und gegen Ende langsam unter niederem Drucke.

Die Grösse der Volumzunahme des Ventrikels während der Diastole und das Diastolevolum, d. i. das Volum des Ventrikels am Ende der Diastole, hängen ab von der Distractionsgeschwindigkeit des Ventrikels und von der Zeitdauer der Diastole, vom Drucke, unter welchem sich der Ventrikel distrahirt, von der Grösse des Systolevolums derselben Herzevolution, d. i. von der Grösse des Ventrikels am Ende der Systole derselben Herzevolution, und von der Grösse des Ventrikels.

Bei rascher Distraction ist die Volumzunahme des Ventrikels grösser als bei langsamer Distraction; bei Distraction unter hohem Drucke ist die Volumzunahme grösser als bei Distraction unter niederem Drucke. Die Volumzunahme des Ventrikels ist demnach im Beginn der Diastole gering, aber relativ gross im Verhältniss zur langsamen Distraction, weil der Effect der langsamen Distraction durch hohen Druck compensirt wird; im weiteren Verlaufe der Diastole ist die Volumzunahme grösser, sie ist jedoch geringer, als sie der Distractionsgeschwindigkeit entsprechen würde, weil der Effect der grösseren Distractionsgeschwindigkeit durch niederen Druck verringert wird; am Ende der Diastole ist die Volumzunahme sehr gering, es combinirt sich langsame Distraction mit niederem Drucke.



Wenn sich der Ventrikel bei geringem Unterschiede zwischen Maximal- und Minimaldruck unter hohem absoluten Drucke distrahirt, so ist die Volumzunahme gering, wenn sich der Ventrikel bei geringem Unterschiede zwischen Maximal- und Minimaldruck unter niederem absoluten Drucke distrahirt, so ist die Volumzunahme gross; für die Grösse der Volumzunahme sind nebst der Grösse des Unterschiedes zwischen Maximal- und Minimaldruck die übrigen Factoren, welche das Volum beeinflussen, bestimmend.

Wenn sich der Ventrikel rasch distrahirt, die Zeitdauer der Diastole aber eine geringe ist, so ist die Volumzunahme gering. Wenn sich der Ventrikel langsam distrahirt, die Zeitdauer der Diastole aber eine längere ist, so kann die Volumzunahme während der Diastole ebenso gross oder auch grösser sein, d. h. der Ventrikel kann am Ende der Diastole ebenso gross oder auch grösser sein als bei rascher Distraction und kürzerer Zeitdauer der Diastole. Bedeutend ist die Volumzunahme des Ventrikels bei rascher Distraction und längerer Zeitdauer der Diastole.

Das Volum des Ventrikels am Ende der Systole derselben Herzevolution, das Systolevolum, beeinflusst die Grösse der diastolischen Volumzunahme und das Diastolevolum, d. i. das Volum des Ventrikels am Ende der Diastole in folgender Weise. Bei gleichen Distractionsverhältnissen — gleiche diastolische Pulsschenkel und gleicher Druck — ist die diastolische Volumzunahme grösser bei kleinem Systolevolum derselben Herzevolution als bei grossem Systolevolum derselben Herzevolution, mit anderen Worten, wenn der Ventrikel am Ende der Systole klein ist, so ist bei gleichen Distractionsverhältnissen die diastolische Volumzunahme grösser, als wenn der Ventrikel am Ende der Systole gross ist. Das Volum des Ventrikels am Ende der Diastole ist bedingt durch die Grösse der diastolischen Volumzunahme und durch die Grösse des Ventrikels am Ende der Systole, durch das Systolevolum derselben Herzevolution. Ist letzteres klein, so kann das Volum des Ventrikels am Ende der Diastole auch bei grosser diastolischer Volumzunahme klein sein, es kann ebenso klein oder auch kleiner sein als bei geringer diastolischer Volumzunahme und grossem Systolevolum derselben Herzevolution und es ergiebt sich hieraus, dass das Volum des Ventrikels am Ende der Diastole bei verschiedenen Distractionsverhältnissen gleich sein kann.

Bei gleichen Distractionsverhältnissen — gleiche diastolische Pulsschenkel und gleicher Druck — ist die diastolische Volumzunahme bei kleinem Volum des Ventrikels grösser als bei grossem Volum des Ventrikels.

Das Volum des Ventrikels am Ende einer Herzevolution, d. i. ob der Ventrikel am Ende der Herzevolution ebenso gross, grösser oder kleiner ist als am Beginn derselben, ist bedingt durch alle Factoren, welche die Volumabnahme und Volumzunahme beeinflussen und wesentlich durch die Grösse des Ventrikels. Die Grösse der systolischen Volumabnahme und der diastolischen Volumzunahme ist bei gleichen Contractions- und Distractionsverhältnissen verschieden nach der Grösse des Ventrikels. Bei gleichen Contractions- und Distractionsverhältnissen ist bei grossem Ventrikel die systolische Volumabnahme grösser als die diastolische



Volumzunahme, der Ventrikel ist demnach am Ende der Herzevolution kleiner als am Beginne derselben und bei kleinem Ventrikel ist die diastolische Volumzunahme grösser als die systolische Volumabnahme, der Ventrikel ist am Ende der Herzevolution grösser als am Beginn derselben. Hierin ist eine Selbstregulirung des Herzvolums gegeben, indem das grosse Herz die Tendenz zur Verkleinerung, das kleine Herz die Tendenz zur Vergrösserung in sich trägt. Da bei gleichen Contractions- und Distractionsverhältnissen bei grossem Volum des Ventrikels die Volumabnahme grösser ist als die Volumzunahme, so wird sich bei den nächsten Herzevolutionen, in dem Maasse, als der Ventrikel kleiner wird, die Grösse der systolischen Volumabnahme verringern und die Grösse der diastolischen Volumzunahme erhöhen und nach einer gewissen Anzahl von Herzevolutionen wird Volumabnahme und Volumzunahme gleich sein, — systolische und diastolische Volumgleichheit; ebenso wird sich, da bei gleichen Contractions- und Distractionsverhältnissen bei kleinem Volum des Ventrikels die Volumzunahme grösser ist als die Volumabnahme, bei den nächsten Herzevolutionen in dem Maasse, als der Ventrikel grösser wird, die Grösse der diastolischen Volumzunahme verringern und die Grösse der systolischen Volumabnahme erhöhen und nach einer gewissen Anzahl von Herzevolutionen wird diastolische und systolische Volumgleichheit sein. Indem bei zunehmendem Volum des Ventrikels die diastolische Volumzunahme, bei abnehmendem Volum des Ventrikels die systolische Volumabnahme sich verringert, so ist hierin eine Grenze für die Vergrösserung resp. Verkleinerung des Ventrikels gegeben.

Folgendes Beispiel zeigt den Einfluss der Grösse des Ventrikels auf die Grösse der systolischen Volumabnahme und diastolischen Volumzunahme:

Herzevolution		Zeitdauer mm	Länge der Pulsschenkel mm	Maximaldruck mm Hg	Minimaldruck mm Hg	Volum des Ventrikels mm	Grösse des Ventrikels mm
a	Systole	1,5	34,75	104	34	Abnahme 2,5	59 [1]
	Diastole	4,5	33,75	104	36	Zunahme 1,5	
b	Systole	1,75	35	106	36	Abnahme 1,75	46
	Diastole	4,25	35	106	36	Zunahme 2,25	

Die Systolen und Diastolen sind bei beiden Herzevolutionen fast gleich; bei Herzevolution **a** ist die systolische Volumabnahme grösser als bei Herzevolution b und bei Herzevolution b ist die diastolische Volumzunahme grösser als bei Herzevolution a. Bei a ist der Ventrikel grösser als bei b.

Eine besondere Betrachtung fordern die kleinen Elevationen, die kleinen auf- und absteigenden Schenkel, welche an manchen Stellen der Pulscurve den grossen Systole- und Diastoleschenkeln einer Herzevolution folgen. Diese Elevationen, bald einzeln, bald zu mehreren auftretend, deutlich gezeichnet oder schwach ausgeprägt oder nur angedeutet, stellen

1) Die Grösse des Ventrikels ist ausgedrückt durch die Entfernung des Anfangspunktes des systolischen Volumschenkels von der Richtungslinie; bei grösserem Ventrikel ist die Entfernung grösser.



eine neue Herzevolution dar; ich bezeichne dieselben als secundäre, tertiäre etc. Herzevolutionen. Der Beweis, dass die Elevationen der Ausdruck einer neuen Herzevolution sind, ist darin gegeben, dass die Volumcurve entsprechend dem aufsteigenden Schenkel der Elevation einen absteigenden Schenkel, also eine Volumabnahme des Ventrikels und entsprechend dem kleinen absteigenden Schenkel der Elevation einen aufsteigenden Schenkel, also eine Volumzunahme des Ventrikels zeigt. Die secundären Herzevolutionen stellen demnach Contraction und Distraction des Ventrikels bei geringem Unterschiede zwischen Minimal- und Maximaldruck bei niederen absoluten Druckverhältnissen dar. Die systolische Volumabnahme ist während der secundären Herzevolution gering und immer geringer als während der primären Herzevolution, die diastolische Volumzunahme während der secundären Herzevolution ist nebst den dieselben bestimmenden Factoren wesentlich bedingt durch die Grösse der diastolischen Volumzunahme der primären Herzevolution und durch die absolute Grösse des Ventrikels. Ist die diastolische Volumzunahme während der primären Herzevolution gering oder ist das Volum des Ventrikels gering, so ist die diastolische Volumzunahme während der secundären Herzevolution gross, manchmal sehr gross; ist die diastolische Volumzunahme während der primären Herzevolution gross oder ist das Volum des Ventrikels gross, so ist die diastolische Volumzunahme während der secundären Herzevolution geringer, manchmal sehr gering. Die secundären Herzevolutionen sind charakteristisch für Vagusreizung, sie treten allsogleich mit der Reizung auf und schwinden mit Nachlass derselben und es muss besonders hervorgehoben werden, dass die bedeutende Volumzunahme des Herzens bei Vagusreizung hauptsächlich mit dem Auftreten der secundären Herzevolutionen zusammenhängt. Die secundären Herzevolutionen treten auf bei Injection von Digitalis, Nicotin, bei Erstickung; auch in diesen Fällen erfolgt mit Auftreten derselben beträchtliche Volumzunahme.

Nach der Analyse der Volumgestaltung des Ventrikels während der einzelnen Herzevolution gehen wir zur Darstellung der Volumverhältnisse bei Aufeinanderfolge von mehreren Herzevolutionen, d. i. zur Analyse der Beziehungen zwischen Pulsfrequenz, Blutdruck und Herzvolum über. Dieselbe hat Folgendes ergeben.

Bei gleichbleibendem Drucke ist das Volum bei geringerer Pulsfrequenz grösser, bei grösserer Pulsfrequenz kleiner, oder mit anderen Worten, bei gleichbleibendem Drucke nimmt das Volum bei Pulsverlangsamung zu, bei Pulsbeschleunigung nimmt dasselbe ab. Bei gleichbleibender Pulsfrequenz nimmt das Volum bei steigendem Drucke zu, bei abnehmendem Drucke nimmt dasselbe ab. Meist handelt es sich um gleichzeitige Veränderung der Frequenz und des Druckes und da ergiebt sich Folgendes. Bei Combination von Frequenz- und Druckverhältnissen, welche das Volum in gleichem Sinne beeinflussen, wie Pulsverlangsamung und Drucksteigerung, oder Pulsbeschleunigung und Druckabnahme, ist die Wirkung auf das Volum im entsprechenden Sinne eine grössere, es summirt sich die Wirkung beider Factoren. Bei Combination von Puls-



verlangsamung und Drucksteigerung ist die Volumzunahme grösser als bei Pulsverlangsamung oder Drucksteigerung allein, bei Combination von Pulsbeschleunigung und Druckabnahme ist die Volumabnahme grösser als bei Pulsbeschleunigung oder Druckabnahme allein. Bei Combination von Frequenz- und Druckverhältnissen, welche das Volum im entgegengesetzten Sinne beeinflussen, wie Pulsbeschleunigung und Drucksteigerung, oder Pulsverlangsamung und Druckabnahme, wird die Wirkung des einen Factors durch die Wirkung des anderen verringert; die Pulsbeschleunigung verringert den Effect der Drucksteigerung, oder umgekehrt, die Drucksteigerung verringert den Effect der Pulsbeschleunigung, die Pulsverlangsamung verringert den Effect der Druckabnahme, oder umgekehrt, die Druckabnahme verringert den Effect der Pulsverlangsamung und es hängt von den Intensitätsbeziehungen beider Factoren ab, ob und in welchem Grade das Volum zu- oder abnimmt.

Ist bei Combination von Pulsbeschleunigung und Drucksteigerung die Pulsbeschleunigung im Verhältnisse zur Drucksteigerung bedeutend, so nimmt das Volum ab, wobei die Grösse der Volumabnahme durch die Drucksteigerung verringert wird, die Grösse der Volumabnahme ist um so geringer, je grösser die Drucksteigerung; ist die Drucksteigerung im Verhältniss zur Pulsbeschleunigung bedeutend, so nimmt das Volum zu, wobei die Grösse der Volumzunahme durch die Pulsbeschleunigung verringert wird, die Grösse der Volumzunahme ist um so geringer, je grösser die Pulsbeschleunigung; bei sehr bedeutender Drucksteigerung nimmt das Volum, auch bei beträchtlicher Pulsbeschleunigung zu. Der Mechanismus ist folgender. Bei rascher Herzevolution ist die systolische Volumabnahme grösser als die diastolische Volumzunahme, der Ventrikel ist am Ende der Herzevolution kleiner; bei steigendem Drucke ist die diastolische Volumzunahme grösser als die systolische Volumabnahme, der Ventrikel ist am Ende der Herzevolution grösser. Erfolgt die rasche Herzevolution bei steigendem Drucke, so wird durch den höheren Druck die Grösse der systolischen Volumabnahme verringert und die Grösse der diastolischen Volumzunahme erhöht, die Volumabnahme ist demnach in Folge des höheren Druckes geringer, der Ventrikel ist grösser als er bei Beschleunigung der Evolution ohne steigenden Druck wäre. Man kann auch sagen, wird bei steigendem Drucke die Herzevolution beschleunigt, so wird in Folge der Beschleunigung die Grösse der systolischen Volumabnahme erhöht und die Grösse der diastolischen Volumzunahme verringert, die Volumabnahme ist demnach in Folge der Beschleunigung grösser, der Ventrikel ist kleiner als er bei steigendem Drucke ohne Beschleunigung der Evolution wäre.

Die zahlreichen Versuche (66) haben eine grosse Mannigfaltigkeit der Combination von Pulsbeschleunigung und Drucksteigerung ergeben und es konnte Folgendes festgestellt werden.

Bei geringer Drucksteigerung und geringer oder mässiger Pulsbeschleunigung nimmt das Volum ab, die Volumabnahme ist gering (1, 2 der folgenden Tabelle). Bei geringer Drucksteigerung und starker Pulsbeschleunigung nimmt das Volum bedeutend ab (3 der Tabelle). Bei mässig starker und starker Drucksteigerung und geringer Pulsbeschleunigung



nimmt das Volum zu (4, 5 der Tabelle). Bei starker Drucksteigerung und bedeutender Pulsbeschleunigung nimmt das Volum ab; bei gleicher Zunahme der Pulsfrequenz ist die Volumabnahme um so geringer, je grösser die Drucksteigerung (6, 7, 8 der Tabelle). Bei sehr starker Drucksteigerung nimmt das Volum auch bei beträchtlicher Pulsbeschleunigung zu (9 der Tabelle).

Versuch	Drucksteigerung	Zunahme der Pulsfrequenz in 4 Secunden	Volumveränderung in Millimetern (Abnahme —, Zunahme +)
1. Infusionsversuch . .	+ 7 mm Hg	von 7 auf $8^1/_2$ = 21,5 pCt.	— 2 mm
2. Ohne Eingriff . . .	+ 5 „ „	„ $4^3/_4$ „ $6^3/_4$ = 42,1 „	— 6 mm
3. Durchschneidung d. Vagi	+ 13 „ „	„ 4 „ $7^3/_4$ = 93,75 „	—56 mm
4. Strychnininjection .	+ 22 „ „	„ 10 „ $12^1/_2$ = 25 „	+11 mm
5. Ischiadicusreizung .	+ 64 „ „	„ 13 „ 15 = 16,16 „	+18 mm
6. Digitalisinject., Pulsbeschleunigung u. Drucksteiger. nach Verlangsamung .	+ 46 „ „	„ 5 „ $10^1/_2$ = 116 „	—23 mm
7. Strychnininjection .	+ 68 „ „	„ 5 „ 10 = 100 „	—10 mm
8. „ .	+ 88 „ „	„ 5 „ 10 = 100 „	— $8^1/_2$ mm
9. „ .	+100 „ „	„ $5^1/_2$ „ $8^1/_2$ = 66,63 „	+27 mm

Ist bei Combination von Pulsverlangsamung und Druckabnahme die Pulsverlangsamung im Verhältniss zur Druckabnahme gering, so nimmt das Volum ab, wobei die Grösse der Volumabnahme durch die Pulsverlangsamung verringert wird, die Volumabnahme ist um so geringer, je grösser die Verlangsamung; ist die Pulsverlangsamung im Verhältniss zur Druckabnahme bedeutend, so nimmt das Volum zu, wobei die Grösse der Volumzunahme durch die Druckabnahme verringert wird, die Volumzunahme ist um so geringer, je grösser die Druckabnahme. Der Mechanismus ist folgender. Bei verlangsamter Herzevolution ist die diastolische Volumzunahme grösser als die systolische Volumabnahme, der Ventrikel ist am Ende der Herzevolution grösser, bei abnehmendem Drucke ist die systolische Volumabnahme grösser als die diastolische Volumzunahme, der Ventrikel ist am Ende der Herzevolution kleiner. Erfolgt Verlangsamung der Herzevolution bei abnehmendem Drucke, so wird durch den abnehmenden Druck die Grösse der systolischen Volumabnahme erhöht und die Grösse der diastolischen Volumzunahme verringert, die Volumzunahme ist demnach in Folge des abnehmenden Druckes eine geringere, der Ventrikel ist kleiner, als er bei Verlangsamung der Evolution ohne abnehmenden Druck wäre. Man kann auch sagen, wird bei abnehmendem Drucke die Herzevolution verlangsamt, so wird in Folge der Verlangsamung die Grösse der systolischen Volumabnahme verringert und die Grösse der diastolischen Volumzunahme erhöht, die Volumabnahme ist demnach in Folge der Verlangsamung eine geringere, der Ventrikel ist grösser als er bei abnehmendem Drucke ohne Verlangsamung der Evolution wäre.



Folgende Tabelle giebt eine Darstellung der Volumverhältnisse bei Combination von Pulsverlangsamung und Druckabnahme.

Versuch	Druck-abnahme	Abnahme der Pulsfrequenz in 4 Secunden	Volum-veränderung in mm (Abnahme — Zunahme +)
1. Strychninversuch .	— 6 mm Hg	von $11^1/_2$ auf 9 = 21,74 pCt.	— 2 mm
2. Strychninversuch .	—13 „ „	„ 12 „ $10^1/_2$ = 12 „	— 2,5 „
3. Absterbendes Herz .	— 3 „ „	„ $10^1/_2$ „ $9^1/_2$ = 10 „	+ 2 „
4. Digitalisinjection, beginnende Wirkung	— 4 „ „	„ 11 „ 5 = 54,54 „	+ 14 „
5. Strychnininjection .	—16 „ „	„ $8^3/_4$ „ $3^3/_4$ = 57,43 „	+ 3 „

Aus dieser Darstellung ergiebt sich, dass das Volum bei den verschiedenartigen Pulsfrequenz- und Druckverhältnissen zunehmen und abnehmen kann. So nimmt das Volum zu bei Pulsbeschleunigung und Drucksteigerung, wenn die Drucksteigerung im Verhältniss zur Pulsbeschleunigung bedeutend ist und bei Pulsverlangsamung und Druckabnahme, wenn die Pulsverlangsamung im Verhältniss zur Druckabnahme bedeutend ist; das Volum nimmt ab bei Pulsbeschleunigung und Drucksteigerung, wenn die Pulsbeschleunigung im Verhältniss zur Drucksteigerung bedeutend ist und bei Pulsverlangsamung und Druckabnahme, wenn die Druckabnahme im Verhältniss zur Pulsverlangsamung bedeutend ist. Es kann demnach das Volum bei einer bestimmten Combination von grösserer Pulsfrequenz und höherem Drucke und bei geringerer Pulsfrequenz mit niedrigerem Drucke gleich sein, wie ich dies bei einem Strychninversuche angetroffen habe. Das Volum betrug bei einem Drucke von 64 mm Hg und 9 Pulsen — in 4 Secunden — 33 mm (Entfernung von der Richtungslinie) und an einer weiteren Stelle bei einem Drucke von 46 mm Hg und 7 Pulsen — in 4 Secunden — ebenfalls 33 mm. Es kann ferner das Volum bei Aufeinanderfolge von Pulsfrequenz- und Druckverhältnissen, welche das Volum in gleichem und entgegengesetztem Sinne beeinflussen, continuirlich ansteigen oder continuirlich abfallen. Bei zwei Strychninversuchen war Anfangs bei geringer Pulsverlangsamung und geringer Drucksteigerung mässige Volumzunahme, dann unter weiterer Pulsverlangsamung und stärkerer Drucksteigerung starke Volumzunahme, dann bei Pulsbeschleunigung und Drucksteigerung weitere Volumzunahme — die Drucksteigerung war im Verhältniss zur Pulsbeschleunigung bedeutend. Bei einem Versuche mit spontaner Arrhythmie, wo gewisse Unregelmässigkeiten des Pulses regelmässig wiederkehrten, war bei starker Pulsverlangsamung und geringer Druckabnahme starke Volumzunahme, dann bei Drucksteigerung mit geringer Pulsbeschleunigung weitere geringe Volumzunahme, dann bei starker Pulsverlangsamung und geringer Druckabnahme wieder starke Volumzunahme, dieselbe immer geringer in dem Maasse, als der Druck bei bestehender Verlangsamung abnahm, dann bei weiter bestehender Verlangsamung und weiterer Druckabnahme geringe Volumabnahme, und bei zunehmender Druckabnahme und Pulsbeschleunigung starke Volumabnahme.

Kurze Darstellung der Pulsfrequenz- und Druckverhältnisse und des Herzvolums bei den Eingriffen.

Compression der Bauchaorta.

Mässige Drucksteigerung, Druck während längerer Dauer der Compression geringe Schwankungen zeigend; Pulsfrequenz die gleiche wie vor der Compression, oder gering zunehmend oder abnehmend; mässige Volumzunahme, dieselbe während der Dauer der Compression nicht gleichmässig, geringe Schwankungen entsprechend den geringen Veränderungen des Druckes und der Pulsfrequenz. Bei einer Compression stieg der Druck um 42 mm Hg, Pulsfrequenz vor der Compression in 4 Secunden 9, während der Compression 9, $9^1/_2$, $10^1/_2$, Zunahme der Volumcurve 16 mm.

Compression der Vena cava inferior.

Mässige Druckabnahme, Pulsfrequenz unverändert, mässige Volumabnahme.

Bei einer Compression Druckabnahme 32 mm Hg, Pulsfrequenz vor und während der Compression in 4 Secunden 14, Abnahme der Volumcurve 32 mm. Die Abnahme der Volumcurve schwankte bei mehreren Compressionen zwischen 15—35 mm.

Vagusreizung.

Reizung mit dem faradischen Strome. Bedeutende Druckabnahme und bedeutende Pulsverlangsamung, starke Volumzunahme, dieselbe hauptsächlich bedingt durch die auf die erste primäre Herzevolution folgenden secundären Evolutionen.

Bei einer Reizung Pulsfrequenz vor der Reizung in 4 Secunden 9, während der Reizung in der Dauer von 12 Secunden $4^1/_2$, davon die erste Evolution mit 3 secundären Evolutionen, die 3 folgenden mit je einer secundären Evolution, zusammen $10^1/_2$ Evolutionen. Der Druck fiel während der ersten primären Evolution mit den 3 secundären Evolutionen von 180 mm Hg auf 42 mm Hg, stieg während der folgenden 3 Evolutionen auf 140 mm Hg. Die Volumcurve stieg um 56 mm, und zwar während der ersten primären Evolution mit den 3 secundären Evolutionen um 52 mm, fiel während der nächsten 2 Evolutionen um 4 mm und stieg während der 4. Evolution wieder um 8 mm. Der Anstieg der Volumcurve von 52 mm während der ersten primären Evolution mit den 3 secundären Evolutionen vertheilte sich auf die einzelnen Evolutionen folgendermaassen. Während der primären Evolution 5 mm, während der ersten secundären Evolution 22 mm, während der zweiten secundären Evolution 18 mm, während der dritten secundären Evolution 5 mm.

Durchschneidung beider Vagi.

Mässige Drucksteigerung, starke Pulsbeschleunigung, starke Volumabnahme.

Der Druck stieg um 38 mm Hg, die Pulsfrequenz stieg in 4 Secunden



von 3 auf 9, Abnahme der Volumcurve 48 mm. Bei einem anderen Versuche fiel die Volumcurve nach Durchschneidung der Vagi um 107 mm.

Acceleransreizung.

Im Beginne Drucksteigerung mit geringerer Pulsbeschleunigung, dann Druckabnahme mit stärkerer Pulsbeschleunigung; starke Volumabnahme, dieselbe geringer während des ansteigenden Druckes mit geringerer Pulsbeschleunigung, stärker während der Druckabnahme mit grösserer Pulsbeschleunigung.

Bei einer Reizung stieg der Druck erst um 54 mm Hg, fiel dann um 64 mm Hg; die Pulsfrequenz stieg während des ansteigenden Druckes in 4 Secunden von $5^1/_2$ auf 7, während des abfallenden Druckes auf $9^1/_2$; Abnahme der Volumcurve 58 mm. Während des ansteigenden Druckes mit Zunahme der Pulsfrequenz von $5^1/_2$ auf 7 Abfall der Volumcurve in 5 Secunden um 9 mm, während des abfallenden Druckes mit Zunahme der Pulsfrequenz auf 9 Abfall der Volumcurve in 11 Secunden um 49 mm.

Bei einer Reizung stieg in 6 Secunden der Druck um 38 mm Hg, die Pulsfrequenz betrug 15 (12 vor der Reizung), Abnahme der Volumcurve $11^1/_2$ mm; dann Abfall der Pulscurve, der Druck fiel in 6 Secunden um 24 mm Hg, die Pulsfrequenz betrug 19, Abnahme der Volumcurve $18^1/_2$ mm.

Die Versuche zeigen die grössere Volumabnahme bei Combination von geringerem Drucke und höherer Pulsfrequenz im Vergleich mit höherem Drucke und geringerer Pulsfrequenz.

Ischiadicusreizung.

Reizung mit dem faradischen Strome. Bei mehreren Versuchsthieren verschiedenes Ergebniss.

Bei einem Thiere starke Drucksteigerung mit geringer Pulsbeschleunigung, mässig starke Volumzunahme.

Bei einer Reizung Druckzunahme 66 mm Hg, Zunahme der Pulsfrequenz in 4 Secunden von 13 auf $14^1/_2$, Zunahme der Volumcurve $22^1/_2$ mm. Bei wiederholten Reizungen mit geringen Veränderungen dieselben Verhältnisse.

Bei einem anderen Thiere mässige Drucksteigerung mit starker Pulsbeschleunigung, starke Volumabnahme.

Der Druck stieg erst um 40 mm Hg und fiel dann um 38 mm Hg, die Pulsfrequenz stieg während des ansteigenden Druckes in 4 Secunden von 4 auf 8, während des abfallenden Druckes auf $9^1/_2$; Abnahme der Volumcurve 98 mm. Bei mehreren Reizungen mit geringen Veränderungen dieselben Verhältnisse. Die starke Volumabnahme war hier wesentlich mitbedingt durch geringen Unterschied zwischen Maximal- und Minimaldruck unter hohem absoluten Drucke.

Bei einem dritten Thiere geringe Drucksteigerung, Pulsfrequenz unverändert, geringe Volumabnahme.

Der Druck stieg um 6 mm Hg, Pulsfrequenz vor und während der Reizung gleich, Abnahme der Volumcurve 12 mm. Hier war während



der Reizung der Unterschied zwischen Maximal- und Minimaldruck geringer als vor der Reizung.

Intravenöse Injection von Strychnin.

Ergebniss bei den verschiedenen Versuchsthieren verschieden.

Bei drei Thieren starke Drucksteigerung mit geringer Pulsbeschleunigung, bedeutende Volumzunahme. Bei einem Thiere stieg der Druck um 116 mm Hg, die Pulsfrequenz in je 4 Secunden von 11—12 auf 14, 13, $12^1/_2$, Zunahme der Volumcurve $97^1/_2$ mm.

Bei einem anderen Thiere Anfangs geringe Drucksteigerung mit geringer Pulsverlangsamung, dann Zunahme der Drucksteigerung und Pulsverlangsamung, dann weitere stärkere Drucksteigerung und starke Pulsbeschleunigung; Volumcurve continuirlich ansteigend, am intensivsten während der starken Drucksteigerung und starken Pulsverlangsamung, geringer während der starken Drucksteigerung und starken Pulsbeschleunigung. Der Druck stieg in 26 Secunden um 142 mm-Hg, die Volumcurve stieg um 46 mm. Während des Ansteigens des Druckes um 28 mm Hg und Abfallen der Pulsfrequenz in je 4 Secunden von $8^3/_4$ auf $5^1/_2$, $6^1/_2$, stieg die Volumcurve um 30 mm, während des weiteren Ansteigens des Druckes in 16 Secunden bis 142 mm Hg und successive Zunahme der Pulsfrequenz von $6^1/_2$ auf 9, stieg die Volumcurve um 16 mm.

Bei einem dritten Thiere Anfangs geringe Drucksteigerung mit geringer Pulsverlangsamung, dann starke Drucksteigerung und starke Pulsbeschleunigung, geringe Volumabnahme. Der Druck stieg um 88 mm Hg, die Pulsfrequenz in 4 Secunden von 5 auf 10, Abnahme der Volumcurve 8 mm.

Bei wiederholter Injection bei demselben Thiere war das Resultat von der ersten Injection verschieden; unter mässiger Druckabnahme und geringer Pulsverlangsamung mässige Volumabnahme.

Intravenöse Injection von Digitalin.

Mässige Drucksteigerung mit starker Pulsverlangsamung, bedeutende Volumzunahme, dieselbe hauptsächlich bedingt durch das Auftreten von secundären Herzevolutionen (Vaguspulse).

Bei einem Versuche im Beginne Druckabnahme 8 mm Hg, Abnahme der Pulsfrequenz in 4 Secunden von $7^3/_4$ auf 7, Abnahme der Volumcurve 4 mm, bei der nächsten Herzevolution mit 2 secundären Evolutionen Drucksteigerung 2 mm Hg, Zunahme der Volumcurve 32 mm; weiterhin Druck noch angestiegen um 38 mm Hg, Puls verlangsamt mit häufigen secundären Evolutionen, weitere Zunahme der Volumcurve 28 mm. Gesammte Drucksteigerung 52 mm Hg, gesammte Zunahme der Volumcurve 64 mm.

Intravenöse Atropininjection
(nach vorhergegangener Digitalininjection).

Mässige Druckabnahme mit starker Pulsbeschleunigung, starke Volumabnahme.



Druckabnahme 14 mm Hg, Pulsfrequenz gestiegen in 4 Secunden von 3 auf 12, Abnahme der Volumcurve $40^1/_2$ mm.

Intravenöse Injection von Nicotin.

Anfangs mässige oder starke Drucksteigerung mit geringer oder starker Pulsverlangsamung, Volumzunahme, dann mässige oder starke Druckabnahme oder auch geringe Drucksteigerung mit starker Pulsbeschleunigung, Volumabnahme; bei einem Versuche mit geringer Drucksteigerung und starker Pulsbeschleunigung und Volumabnahme im zweiten Stadium stieg der Druck noch weiterhin an und es erfolgte wieder Volumzunahme. Bei einem Versuche Auftreten von secundären Herzevolutionen mit sehr starker Volumzunahme.

Bei einem Versuche stieg der Druck um 28 mm Hg, die Pulsfrequenz fiel in 4 Secunden von $8^3/_4$ auf $5^1/_2$, Zunahme der Volumcurve 12 mm, dann fiel der Druck um 24 mm Hg, die Pulsfrequenz stieg in 4 Secunden von $5^1/_2$ auf $11^1/_2$, Abnahme der Volumcurve 13 mm.

Bei einem Versuche mit secundären Evolutionen stieg die Volumcurve um 88 mm. (Die Vorrichtung hörte dann auf zu schreiben.)

Intravenöse Infusion von physiologischer Kochsalzlösung.

Drucksteigerung mit Pulsverlangsamung, Volumzunahme, dieselbe bei wiederholten Infusionen bedeutend; selten Druckabnahme mit Pulsbeschleunigung, Volumabnahme.

Bei einem Versuche Drucksteigerung um 12 mm Hg, Abnahme der Pulsfrequenz in 4 Secunden von 8 auf $5^1/_2$, Zunahme der Volumcurve 52 mm.

Erstickung.

Starke Druckabnahme mit starker Pulsverlangsamung, Auftreten von secundären Herzevolutionen; starke Volumzunahme, dieselbe hauptsächlich bedingt durch das Auftreten der secundären Evolutionen.

Bei einem Versuche Druckabnahme 136 mm Hg, Abnahme der Pulsfrequenz in 4 Secunden von 12 auf $5^1/_2$—2 mit 1—2 secundären Evolutionen, Zunahme der Volumcurve 103 mm.

Es ist noch Folgendes hervorzuheben. Nach Durchschneidung der Vagi, nach welcher unter mässiger Drucksteigerung und starker Pulsbeschleunigung das Volum bedeutend abgenommen, erfolgte auf Acceleransreizung unter weiterer Drucksteigerung und weiterer Pulsbeschleunigung weitere bedeutende Volumabnahme. Die Volumcurve war nach Durchschneidung der Vagi um 48 mm gefallen. Auf Acceleransreizung fiel die Volumcurve weiter um 40 mm; der Druck stieg während der Reizung um 34 mm Hg und fiel dann um 24 mm Hg; die Pulsfrequenz stieg in 4 Secunden von 8 auf 12.

Bei einem Versuche, bei welchem nach Infusion von physiologischer Kochsalzlösung und Injection von Digitalin das Volum bedeutend zugenommen hatte — die Volumcurve war von 55 mm auf 130 mm angestiegen — wurde Atropin injicirt, worauf das Volum auf 43 mm abfiel; auf weitere wiederholte Injectionen von Digitalin erfolgte keine



Volumzunahme; es wurden dann Infusionen von Kochsalzlösung gemacht, worauf das Volum wieder bedeutend zunahm, die Volumcurve stieg wieder auf 130 mm.

Bei einem Versuche mit Infusion von physiologischer Kochsalzlösung — der Versuch wurde bei geöffnetem Pericardialsack gemacht — trat, nachdem das Volum unter Pulsverlangsamung bedeutend zugenommen hatte, plötzlich Pulsbeschleunigung auf, worauf das Herz kleiner wurde, auch der früher arrhythmische Puls wurde rhythmisch; wiederholte ausgiebige Infusionen waren jetzt nicht im Stande das Herz zu erweitern, dasselbe schlug rasch weiter und blieb klein.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel XXV und XXVI.

Das Ansteigen der Volumcurve bedeutet Zunahme, das Abfallen der Volumcurve Abnahme des Volums. Pulscurve mit P, Volumcurve mit V bezeichnet.

Figur I s. S. 770, 771.

Figur II. Compression der Bauchaorta durch Umschnürung. Bei a Beginn der Umschnürung, bei a' Lösen derselben; a und b, a' und b' sind isochron.

Figur III. Compression der Vena cava inferior durch Umschnürung. Bei a Beginn der Umschnürung; a und a' sind isochron.

Figur IV. Vagusreizung. a primäre Herzevolution, b und c secundäre Evolutionen, diesen entsprechen a', b', c' der Volumcurve.

Figur V. Durchschneidung beider Vagi. Bei a Durchschneidung; die Volumcurve fiel noch weiter ab.

Figur VI. Acceleransreizung. Bei C Beginn der Reizung. a, b, c, d und a', b', c', d' sind isochron. Auf der Strecke ab sind in $8^3/_4$ Secunden 15 Evolutionen, auf der Strecke cd in $6^1/_4$ Secunden 16 Evolutionen. Der Druck stieg erst um 48 mm Hg und fiel dann um 18 mm Hg. Abfall der Volumcurve während ab 14 mm, während cd 39 mm. Auf der Strecke ab Abfall der Volumcurve verringert wegen stärkerer Volumzunahme bei einigen Evolutionen.

Figur VII. Digitalininjection. a und a', b und b' sind isochron. Starkes Ansteigen der Volumcurve während der Herzevolution b mit den secundären Evolutionen (an der Volumcurve sind die einzelnen secundären Evolutionen nicht deutlich ausgeprägt).

Figur VIII. Geringe Volumzunahme während einer secundären Herzevolution; entnommen einer Digitaliscurve; a primäre Herzevolution mit der secundären Evolution b, denselben entsprechen $a'b'$ der Volumcurve. Die Volumzunahme ist während der secundären Evolution gering, weil der Ventrikel sehr gross ist.

Figur IX. Successive Volumzunahme und Volumabnahme bei Aufeinanderfolge von verschiedenen Pulsfrequenz- und Druckverhältnissen. Die entsprechenden Stellen der Puls- und Volumcurve mit gleichen Buchstaben bezeichnet. a—b grössere Pulsfrequenz gegenüber der vorhergehenden Strecke = Volumabnahme; c—d Pulsbeschleunigung und Drucksteigerung, Drucksteigerung im Verhältniss zur Pulsbeschleunigung stärker = Volumzunahme; e—f Pulsverlangsamung und Druckabnahme, Druckabnahme im Verhältniss zur Pulsverlangsamung gering = weitere Volumzunahme; g—h Pulsbeschleunigung und Druckabnahme = Volumabnahme; i—h weitere Pulsbeschleunigung und Druckabnahme, stärker als bei g—h = stärkere Volumabnahme.

Figur X. Periodische Puls- und Volumschwankungen, vorübergehend auftretend nach Eröffnen des Thorax vor Vornahme eines weiteren Eingriffes. $a\,b\,c\,d\,e\,f$ und $a'\,b'\,c'\,d'\,e'\,f'$ sind isochron (s. S. 765).



LII.

Ueber die Anwendung zweier physikalischer Gesetze auf den Blutkreislauf.

Von

Dr. **Th. Christen,** Privat-Docent in Bern.

(Mit 3 Abbildungen im Text.)

Die zwei Gesetze, deren Besprechung mir zur Zeit wünschenswerth erscheint, sind das Gesetz der Erhaltung der Energie und das Kirchhoff'sche Stromvertheilungsgesetz. Das erstere lässt sich mit Nutzen auf den Kreislauf anwenden, während eine falsche Anwendung des letzteren in neuester Zeit zu bedauerlichen Irrthümern geführt hat[1]).

I. Das Kirchhoff'sche Stromvertheilungsgesetz.

Das Kirchhoff'sche Gesetz sagt aus, dass auf irgend einem Querschnitt eines Stromnetzes die Stromstärken der einzelnen Arme sich verhalten wie die reciproken Werthe der Widerstände, gerechnet vom gemeinsamen Anfangspunkt bis zum gemeinsamen Endpunkt.

Dabei ist stillschweigend vorausgesetzt, dass der „Widerstand" eine bestimmbare, jedem einzelnen Strombett, eventuell auch der strömenden Materie anhaftende Eigenschaft sei.

Das bekannteste Beispiel ist der elektrische Strom. Ein Draht, ein Faden oder eine Flüssigkeitssäule aus bestimmten Material und von bestimmten Dimensionen hat einen bestimmbaren elektrischen Widerstand. Dieser Widerstand mag unter äusseren Ursachen (z. B. mit der Temperatur oder durch Polarisation etc.) sich ändern, diese Aenderungen stehen aber mit ihren Ursachen wiederum in bestimmbarem Zusammenhang und damit bleibt der elektrische Widerstand einer Leitung eine bestimmbare Grösse.

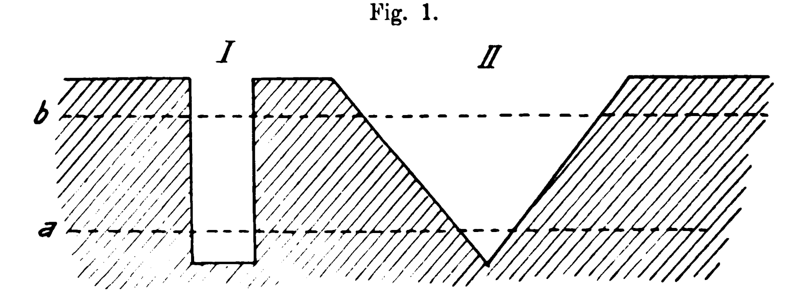
1) Diese Bemerkung bezieht sich auf den Aufsatz von A. Müller im Deutsch. Archiv f. klin. Med. 1909, S. 127, betitelt „Ueber Schlagvolumen und Herzarbeit des Menschen", in welchem die unglaublichsten Dinge niedergelegt sind. Meine Kritik dieser Arbeit auf Seite 192 derselben Zeitschrift, welche der Kürze wegen nur einige besonders auffällige Irrthümer hervorhob, wurde von Herrn Müller auf der folgenden Seite „widerlegt". Eine Berichtigung meinerseits, welche mit zwei Sätzen den ganzen Müller'schen Gedankengang ad absurdum führte, wurde von der Redaction des D. A. glatt abgewiesen. Es ist mir deshalb angenehm, in der Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. eine ausführliche Darstellung der in Rede stehenden Dinge geben zu können.



Wir wissen also, dass in zwei parallel geschalteten Leitungen, deren Widerstände sich verhalten wie a zu b, die entsprechenden Stromstärken sich verhalten wie b zu a, ob man nun Ströme von Bruchtheilen eines Milliampère oder von einigen tausend Ampères durchleitet.

Bei der Strömung von Flüssigkeiten in Canälen hängt die Auslegung des Kirchhoff'schen Gesetzes unter Anderem von der Form der Querschnitte ab. Denkt man sich z. B. zwei Canäle, wie sie in Fig. 1 dargestellt sind, so ist beim Wasserstand a der Erguss des Canales I etwa der doppelte von Canal II. Steigt das Wasser aber bis auf das Niveau b, so wird das Verhältniss gerade umgekehrt. Ob das Kirchhoff'sche Gesetz hier anwendbar ist oder nicht, muss erst näher untersucht werden. Man kann zwar bei diesen Canälen sagen: Die Stromstärken verhalten sich wie die Flüssigkeitsquerschnitte, darf aber nicht vergessen, dass die Grösse der Flüssigkeitsquerschnitte vom Wasserstand abhängt. Ist nun die Anordnung der Canäle so, dass mit einer Aenderung des Wasserstandes nicht zugleich auch eine Aenderung des Gefälles eintritt, so gilt das Kirchhoff'sche Gesetz. Bedingt aber eine Aenderung des Wasser-

Fig. 1.



standes nothwendig auch eine Aenderung des Gefälles, so ist die Stromstärke nicht mehr der ersten Potenz des Gefälles proportional und das Kirchhoff'sche Gesetz fällt für diese Anordnung dahin.

Von besonderer Bedeutung für unsere Frage ist aber die Strömung von Flüssigkeiten in Röhren.

Nehmen wir vorerst an, die Strömung sei eine stationäre. Dann kann zunächst bewiesen werden, dass das Kirchhoff'sche Gesetz immer da anwendbar ist, wo das Poiseuille'sche Gesetz gilt.

Das Poisenille'sche Gesetz heisst

$$i = \frac{\pi}{8} \cdot \frac{r^4}{\mu} \cdot \frac{\Delta p}{\Delta x} \tag{1}$$

Hierin bedeutet i den Erguss (Stromstärke), ausgedrückt in Volumen pro Zeit, r den Radius eines kreiscylindrischen Rohres, μ den Coefficienten der inneren Reibung der strömenden Flüssigkeit (Dimension $C^{-1}GS^{-1}$), p den Druck, x die Länge, also $\frac{\Delta p}{\Delta x}$ das Druckgefälle.

Um des Weiteren die Bedingungen für die Anwendbarkeit des Poisenille'schen Gesetzes zu prüfen, wollen wir die Bewegungsgleichung eines unter zwei entgegengesetzt wirkenden Kräften stehenden Massenelementes aufstellen.

Als Massenelement nehmen wir eine dünne Flüssigkeitsscheibe vom Querschnitt q und von der Dicke dx.

Als treibende Kraft haben wir das Produkt aus der Druckdifferenz zu beiden Seiten der Scheibe und dem Querschnitt, also q . dp.

Als hemmende Kraft kommt für eine benetzende Flüssigkeit nur die innere Reibung in Frage, welche sowohl der Dicke dx proportional, als auch in irgend einer (zunächst unbekannten) Form von der Geschwindigkeit[1] $\frac{dx}{dt}$ abhängig ist.

Nun ist die beschleunigende Kraft gleich der Differenz der treibenden und der hemmenden Kraft. Die beschleunigende Kraft ist das Product von Dichtigkeit (δ), Volumen (q . dx) und Beschleunigung, also

$$\delta \cdot q \cdot dx \cdot \frac{d^2x}{dt^2} = q \cdot dp - dx \cdot f\left(\frac{dx}{dt}\right) \tag{2}$$

oder, weil

$$q \cdot \frac{dx}{dt} = i \tag{3}$$

$$\delta \cdot \frac{di}{dt} + f\left(\frac{i}{q}\right) = q \cdot \frac{dp}{dx} \tag{4}$$

Wie erhält man hieraus die Poiseuille'sche Formel?

Erstens enthält dieselbe kein Glied mit

$$\frac{di}{dt}$$

d. h. das Poiseuille'sche Gesetz gilt nur für stationäre Ströme, weil in solchen keine Beschleunigungen auftreten, so dass der Erguss, i, constant, und deshalb sein Differenzialquotient nach der Zeit gleich Null ist. Will man das Poiseuille'sche Gesetz auf eine dünne Scheibe anwenden, so hat man den Quotienten

$$\frac{\Delta p}{\Delta x}$$

in Gleichung (1) zu ersetzen durch den Differentialquotienten

$$\frac{dp}{dx}$$

und erhält

$$i = \frac{\pi}{8} \cdot \frac{r^4}{\mu} \cdot \frac{dp}{dx} = \frac{q^2}{8 \cdot \pi \cdot \mu} \cdot \frac{dp}{dx} \tag{5}$$

und nach Gleichung (4)

$$f\left(\frac{i}{q}\right) = 8 \cdot \pi \cdot \frac{\mu}{q} \cdot i \tag{6}$$

d. h. die hemmende Kraft der Reibung muss der ersten Potenz der Geschwindigkeit proportional sein.

1) Um die Sache nicht zu sehr zu compliciren, rechne ich mit der mittleren Geschwindigkeit der Scheibe. In Wirklichkeit nimmt die Geschwindigkeit gegen die Axe zu.



In der Gleichung (5) sind sowohl der Querschnitt, q, als die Länge der Leitung, dx, als der Reibungscoefficient μ constante, d. h. von dem Druck und der Stromstärke unabhängige Grössen. Wir dürfen also einen Widerstand im Sinne des Kirchhoff'schen Gesetzes definiren — zunächst für sehr kurze Röhren — als

$$dw = \frac{8 . \pi . \mu}{q^2} dx \tag{7}$$

und, da beim cylindrischen Rohr der Querschnitt, q, von der Länge, x, unabhängig ist, auch für messbare Rohrlängen:

$$w = \frac{8 . \pi . \mu}{q^2} . x \tag{8}$$

Damit nimmt das Poiseuille'sche Gesetz folgende einfache Form an

$$i = \frac{\Delta p}{w} \tag{9}$$

Hat man zwei parallel geschaltete Leitungen, so ist für beide die Druckdifferenz an beiden Enden, Δp, die gleiche, dagegen werden im Allgemeinen die Widerstände und die Ergüsse verschieden sein, also in der ersten Leitung

$$i_1 = \frac{\Delta p}{w_1} \tag{10}$$

und in der zweiten

$$i_2 = \frac{\Delta p}{w_2} \tag{11}$$

hieraus kommt

$$\frac{i_1}{i_2} = \frac{w_2}{w_1} \tag{12}$$

Diese Gleichung ist nichts anderes als der mathematische Ausdruck für das Kirchhoff'sche Gesetz und es ergiebt sich somit folgender Satz:

Alle Röhrenleitungssysteme, welche dem Poiseuille'schen Gesetze gehorchen, d. h. welche stationäre Ströme mit linearer Reibungskraft aufweisen, fallen ohne Weiteres auch unter das Kirchhoff'sche Gesetz.

Nun fragen wir weiter: Kann von den beschränkenden Bedingungen des Poiseuille'schen Gesetzes die eine oder die andere gestrichen, oder wenigstens erweitert werden, ohne dass dadurch die Gültigkeit des Kirchhoff'schen Gesetzes dahinfällt?

Belassen wir zunächst die Bedingungen des stationären Zustandes und fragen wir uns, was sich ändert, wenn die Reibung nicht mehr der ersten Potenz der Geschwindigkeit proportional ist. In diesem Fall ist die Gleichung für den stationären Zustand aus Gleichung (4) abzuleiten, indem man dort

$$\frac{di}{dt} = 0 \tag{13}$$

setzt, weil bei stationären Strömen Aenderungen der Stromstärke ausgeschlossen sind, und man erhält für die erste Leitung von der Länge x_1,



$$f\left(\frac{i_1}{q_1}\right) = q_1 \cdot \frac{\Delta p}{x_1} \tag{14}$$

und für die zweite Leitung von der Länge x_2

$$f\left(\frac{i_2}{q_2}\right) = q_2 \cdot \frac{\Delta p}{x_2} \tag{15}$$

Nun verlangt das Kirchhoff'sche Gesetz, dass der Quotient

$$\alpha = \frac{i_2}{i_1} \tag{16}$$

von der Stromstärke unabhängig sein soll. Führt man diese Constante α aus Gleichung (16) ein in Gleichung (15), so kommt

$$f\left(\frac{\alpha i_1}{q_2}\right) = q_2 \cdot \frac{\Delta p}{x_2} \tag{17}$$

und endlich aus den Gleichungen (14) und (17)

$$q_1 \cdot x_2 \cdot f\left(\frac{\alpha i_1}{q_2}\right) = q_2 \cdot x_1 \cdot f\left(\frac{i_1}{q_1}\right) \tag{18}$$

Auf beiden Seiten dieser Gleichung entwickeln wir die Function f nach steigenden Potenzen der Variabeln:

$$q_1 x_2 \cdot \left\{ f_{(o)} + \frac{\alpha i_1}{q_2} \cdot f'_{(o)} + \frac{1}{2!} \left(\frac{\alpha i_1}{q_2}\right)^2 \cdot f''_{(o)} + \ldots\ldots \right\} =$$

$$= q_2 x_1 \left\{ f_{(o)} + \frac{i_1}{q_1} \cdot f'_{(o)} + \frac{1}{2!} \left(\frac{i}{q_1}\right)^2 \cdot f''_{(o)} + \ldots\ldots \right\} \tag{19}$$

Weil diese Gleichung für alle Werte von i_1 identisch erfüllt sein muss, so ergibt sich folgende Serie:

$$\left.\begin{array}{l} q_1 x_2 = q_2 x_1 \\ x_2 \cdot \alpha \cdot \dfrac{q_1}{q_2} = x_1 \cdot \dfrac{q_2}{q_1} \quad \text{oder } \alpha = \dfrac{x_1}{x_2} \cdot \dfrac{q_2}{q_1} \\ x_2 \cdot \alpha^2 \cdot \dfrac{q_1}{q_2^2} = x_1 \cdot \dfrac{q_2}{q_1^2} \quad \text{oder } \alpha = \left(\dfrac{x_1}{x_2}\right)^{1/2} \cdot \left(\dfrac{q_2}{q_1}\right)^{3/2} \\ \quad \text{etc.} \end{array}\right\} \tag{20}$$

Die erste dieser Gleichungen beschränkt die freie Wahl der Dimensionen der Leitungen. Sie muss also wegfallen. Dies geschieht, wenn

$$f_{(o)} = 0. \tag{21}$$

Von allen folgenden Gleichungen liefert jede einen anderen Werth von α. Es kann daher nur eine von ihnen Geltung haben, d. h. es müssen alle $f^{(n)}_{(o)}$ ausser einem einzigen = Null sein. Mit andern Worten die Function f muss die Form haben

$$f\left(\frac{i}{q}\right) = \left(\frac{i}{q}\right)^n \cdot \text{const.} \tag{22}$$

d. h. das Kirchhoff'sche Gesetz ist nur auf solche Ströme anwendbar, bei denen die Reibung irgend einer, aber nur einer einzigen Potenz der Geschwindigkeit proportional ist.

Dieses Ergebniss ist für den Blutkreislauf von besonderer Bedeutung. Es ist ja eine bekannte Thatsache, dass an Theilungsstellen von Röhrenleitungen Wirbelbildungen entstehen, deren hemmende Kraft nicht mehr der ersten Potenz der Stromstärke proportional ist, und solcher Theilungsstellen weist das Blutgefässsystem eine ausserordentlich grosse Menge auf.

Wir müssen also in die Function f zum Mindesten noch eine zweite Potenz der Stromstärke aufnehmen und schreiben.

$$f\left(\frac{i}{q}\right) = a \,.\, i + b \,.\, i^2 \tag{23}$$

Diese Formel steht aber mit der Bedingung (22) in directem Widerspruch und damit ist der Beweis geleistet, dass das Kirchhoff-sche Gesetz auf den Blutkreislauf nicht anwendbar ist, oder nur dann anwendbar ist, wenn andrerseits bewiesen werden kann, dass eines der beiden Glieder ai oder bi^2 neben dem andern vernachlässigt werden kann. In welcher Weise dies geschehen könnte, darüber habe ich zur Zeit keine Vorstellung.

Dass das Punctum saliens in erster Linie in der Natur der Reibung und erst secundär in der Bedingung eines stationären Zustandes liegt, geht daraus hervor, dass sich — wie man leicht beweisen kann — das Kirchhoff'sche Gesetz auch auf periodisch pulsirende Ströme ausdehnen lässt, vorausgesetzt, dass die Reibung der ersten Potenz der Stromstärke proportional ist. Ferner lässt sich beweisen, dass unter solchen Verhältnissen, in denen die beschleunigenden Kräfte neben den vorhandenen Druck- und Reibungskräften vernachlässigt werden dürfen, d. h. überall da, wo sich die Geschwindigkeit sehr rasch auf den wechselnden Druck einstellt, das Kirchhoff'sche Gesetz unter den gleichen Bedingungen gilt, wie beim stationären Strom. Es hat wohl keinen Zweck die Beweise für diese Sätze hier anzugeben.

Aus dem Vorigen resumire ich Folgendes:

1. Das Kirchhoff'sche Gesetz gilt unbedingt überall da, wo der Widerstand eine dem Leitungsweg oder der strömenden Materie innewohnende, unveränderliche Eigenschaft ist.
2. Das Kirchhoff'sche Gesetz gilt bedingt, wenn diese Eigenschaft veränderlich ist, d. h. das Gesetz hat nur dann eine Bedeutung, wenn sowohl die Ursachen dieser Veränderungen als deren Einfluss auf den veränderlichen Widerstand bestimmbar sind.
3. Das Kirchhoff'sche Gesetz fällt dahin, wenn die Veränderlichkeit des Widerstandes nicht von äussern Ursachen, sondern von der treibenden Kraft oder von der Stromstärke abhängig ist.

Als Beispiel wurde bereits ein verzweigter elektrischer Strom erwähnt. Für ihn gilt das Kirchhoff'sche Gesetz unbedingt, wenn

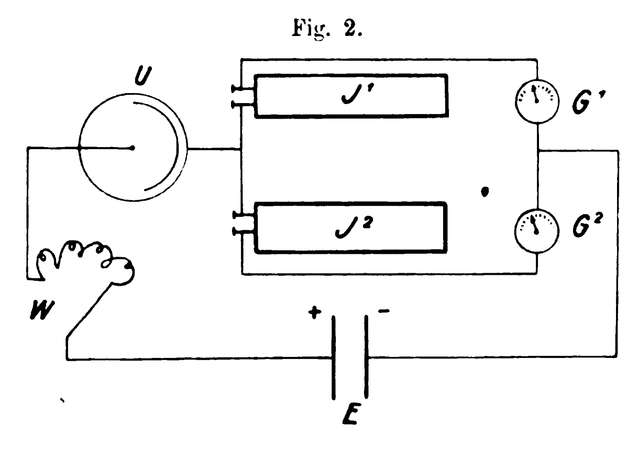


sich die Leitungen weder physikalisch noch chemisch verändern. Es gilt bedingt, wenn die Leiter sich erwärmen oder zersetzen, vorausgesetzt, dass diese Veränderungen controlirt werden und dass ihr Einfluss auf die Widerstände bekannt ist.

Auch das dritte Beispiel wähle ich aus der Elektricitätslehre und hoffe damit klar zu beweisen, dass es — trotz Herrn Müller — Stromverzweigungen giebt, auf welche sich das Kirchhoff'sche Gesetz nicht anwenden lässt.

In Fig. 2 bedeutet E eine Stromquelle mit veränderlicher Spannung, W einen veränderlichen Widerstand, U einen elektrolytischen Unterbrecher nach Wehnelt, J_1 und J_2 zwei Inductoren mit verschiedener Selbstinduction, G_1 und G_2 zwei Galvanometer.

Fig. 2.



Bringt man die Stromquelle E auf eine niedrige Spannung, so wirkt der Wehnelt wie ein gewöhnlicher Flüssigkeitswiderstand. Die an den beiden Galvanometern abgelesenen Ströme i_1 und i_2 sind stationär und ihr Verhältniss, d. h. der Quotient

$$\frac{i_2}{i_1}$$

ist unter allen Umständen unveränderlich, ob man nun die Spannung E oder den Widerstand W verändert.

Steigert man nun die Spannung, so verwandelt sich der Wehnelt aus einem Widerstand in einen elektrolytischen Unterbrecher, die Ströme i_1 und i_2 sind nicht mehr stationär, sondern periodisch pulsirend. Die Perioden sind indess so kurz, dass die Galvanometer ruhig stehen. Bestimmt man jetzt den Quotienten

$$\frac{i_2}{i_1}$$

so findet man, dass er nicht nur einen andern Wert hat, als vorhin; er verändert sich ausserdem sowohl bei Veränderungen der Spannung E als bei Veränderungen des Widerstandes W.

Zwar ist man auch jetzt noch im Stande aus den Constanten der Induktoren die Abhängigkeit der Stromverteilung von den Grössen E und W zu berechnen, aber von einer Gültigkeit des Kirchhoff'schen Gesetzes kann schlechterdings nicht mehr die Rede sein.



Der Grund, warum das Kirchhoff'sche Gesetz nicht mehr gilt, liegt aber nicht in erster Linie in dem Uebergang von stationären zu pulsirenden Strömen, denn wenn man die beiden Inductoren kurz schliesst, so nimmt trotz Unterbrecher (man müsste allerdings bei inductionsfreier Belastung einen mechanischen Unterbrecher einschalten) das Verhältniss

$$\frac{i_2}{i_1}$$

der periodisch pulsirenden Ströme wieder seinen ursprünglichen Werth an und bleibt unabhängig sowohl von E als von W.

Diese theoretischen Erwägungen und experimentellen Beweise dürften zur Genüge dargethan haben, dass das Kirchhoff'sche Gesetz nicht ohne Weiteres auf alle Stromsysteme anwendbar ist.

Des Fernern sind die Gründe dargelegt worden, warum das Kirchhoff'sche Gesetz auf den Blutkreislauf nicht anwendbar ist.

Aber selbst, wenn das Gesetz bedingt anwendbar wäre, hätten wir noch immer kein Mittel zur Bestimmung des am lebenden Körper in den weitesten Grenzen veränderlichen Widerstandes.

Herr Müller hilft sich zwar scheinbar, indem er behauptet, der Widerstand sei der herrschende Druck. Trotzdem das Ungereimte dieser Behauptung ein Hauptfehler der Müller'schen Darstellung ist, bin ich — der Kürze halber — in meiner Kritik a. a. O. nicht näher darauf eingetreten. Nachdem aber jetzt eine ausführliche Darstellung dieser Dinge gegeben worden ist, muss ich doch auch diesen Irrthum kurz berichtigen.

Zunächst ist klar, dass ein Widerstand im Sinne des Kirchhoff-schen Gesetzes einem Drucke nie gleich, sondern höchstens proportional sein kann. Es ist dies ein Fehler, der leider nur gar zu oft begangen wird und der sich nun hier wieder einmal gründlich gerächt hat.

Den Widerstand, welchen eine Kraft überwinden muss, wenn sie gegen einen Druck Arbeit verrichtet, verwechselt Herr Müller mit dem Widerstand des Kirchhoff'schen Gesetzes. Diese beiden Dinge sind aber so heterogen als möglich, wenn man sie schon beide als „Widerstände" bezeichnen kann. Sie haben zueinander ebensowenig Beziehung, wie das Knochenmark zum Rückenmark oder die Spina ventosa zur Spina ossis ilium.

Ich hätte diese im Grunde naheliegenden Dinge nicht so ausführlich erörtert, wäre ich nicht von mehreren Seiten darauf aufmerksam gemacht worden, dass meine Kritik der übrigen Irrthümer in der Müller'schen Arbeit durch die Müller'schen Sophismen[1]) vielerorts für widerlegt gehalten wird.

1) Ein Sophismus ist es z. B., wenn Herr Müller eine nicht homogene Gleichung dadurch homogen macht, dass er ein Gewicht (p) willkürlich als unbenannte Zahl auffasst. Nach diesem Recept kann selbstverständlich jede noch so schiefe Gleichung homogen gemacht werden.



II. Das Gesetz der Erhaltung der Energie.

Das Energiegesetz sagt aus, dass keine Energiegrösse ihren absoluten Werth verändern kann, trotz Umsetzung in irgend welche andere Energieformen. Man kann dieses Gesetz auch so ausdrücken: Die Energie eines geschlossenen Systemes ist constant, indem man ein System geschlossen nennt, wenn es keine Energie nach aussen abgeben oder von aussen aufnehmen kann.

Ferner gilt für die Energie folgender Satz: Die Energie eines Systemes ist gleich der Summe der Energieen seiner einzelnen Theile[1]).

Suchen wir die Beziehungen des Energiegesetzes zum Blutkreislauf, so constatiren wir vorerst, dass bei regelmässigen Pulsen der Zustand am Anfang jeder Systole derselbe ist. Die Energie des Kreislaufes ist also periodischen Schwankungen unterworfen.

Das System des Kreislaufes ist kein geschlossenes System. Das Herz ist ein Motor, welcher von aussen chemische Energie[2]) aufnimmt und dafür an den Kreislauf mechanische Energie abgiebt.

Da aber die Energieschwankungen periodisch sind, so muss der Kreislauf während jeder Periode ebenso viel Energie nach aussen abgeben, als ihm der Motor während dieser Periode zugeführt hat. Dafür sorgt die Viscosität des Blutes, welche durch Reibung mechanische Energie in Wärmeenergie verwandelt und damit dem Kreislauf mechanische Energie entzieht.

Die Arbeit einer Contraction des linken Ventrikels ist gleich der Energie des grossen Kreislaufes am Ende der Systole vermindert um die Energie des Kreislaufes am Anfang der Systole und vermindert um die während der Systole ereug te Wärmeenergie.

Ferner muss auch gelten:

Die aus der mechanischen Energie der Kreislaufes stammende Wärmemenge ist gleich der Herzarbeit.

Das Schicksal aller vom Herzen gelieferten Energie ist also schliesslich Uebergang in Wärmeenergie.

---

1) Hier muss ich zum letzten Male auf die Müller'sche „Widerlegung" meiner Kritik hinweisen. Herr Müller giebt einerseits zu, dass das Produkt aus einem Blutvolumen und dem Druck, gegen welchen dasselbe vorgetrieben werden muss — nach seiner Bezeichnung v . w — gleich sei dem Antheil an Herzenergie, welcher auf das von dem Volumen v durchblutete Körperelement entfällt, behauptet aber andrerseits, die Summenbildung

$$V \cdot W = \Sigma v \cdot w$$

sei nicht zulässig. Im Gegentheil! Gerade diese Summenbildung ist die einzig zulässige, es sei denn, dass Herr Müller die Gültigkeit des erwähnten Energiesatzes bestreiten wolle.

2) Die Ernährung der Gewebe gehört nicht zum Kreislauf sensu strictiori, daher liegt die chemische Energie des Blutes ausserhalb des Kreislaufs, insofern man den Kreislauf — wie das hier geschieht — als rein mechanisches System auffasst.

Alle dazwischenliegenden Energieformen, Spannung der elastischen Arterienwände und kinetische Energie des Blutes sind nur vorübergehende Zwischenstufen.

Es ist ja richtig, dass das Herz Arbeit verrichtet zur Ausdehnung der elastischen Arterienwände; aber die in diesem Spannungszustand aufgespeicherte Energie wird wieder in ihrem vollen Wert[1]) in kinetische Energie umgesetzt, wenn die gespannte Wand sich wieder entspannt und damit das Blut vom höhern zum niedrigeren Spannungspotential treibt.

Auch die kinetische Energie des Blutes, welche vom Herzen theils direct, theils auf dem Umweg über die potentielle Energie der Arterienspannung geliefert wird, ist nur eine Zwischenstufe. Sie wird sammt und sonders durch die innere Reibung — theils lineare Reibung, theils Wirbelbildung — in Wärmeenergie umgesetzt und wenn eine Pulsperiode abgelaufen ist, so ist die kinetische Energie des Kreislaufes wieder ebenso gross wie am Anfang.

In einer mathematischen Formel sind diese Beziehungen etwa folgendermaassen darstellbar:

$$A = E_s - E_o - R_s$$

dabei ist A die Arbeit des linken Ventrikels während einer Systole, E_s und E_o sind die Werthe der mechanischen Energie des grossen Kreislaufes am Ende und am Anfang einer Systole und R_s ist die während der Systole durch Reibung verzehrte mechanische Energie.

Man kann aber die Arbeitsgrösse A auch noch anders berechnen. Wenn ein kleiner Theil, dV, des Pulsvolumens, V, durch das Ostium aortae tritt, so muss er erstens eine Geschwindigkeit haben, zweitens wird dieser Volumzuwachs die Spannung der Arterienwand erhöhen. Bezeichnet man mit P den Druck im Bulbus aortae, und die Dichtigkeit des Blutes mit δ, so ist für den Volumtheil dV

$$dE = \delta \cdot dV \cdot \left(\frac{dx}{dt}\right)^2 + P \cdot dV \qquad (24)$$

Das erste Glied der rechten Seite ist die kinetische, das zweite Glied die potentielle Energie des Volumtheiles dV. Man kann auch die Energie des ganzen Pulvolumens im Moment seines Durchpasses durch das Ostium aortae auf eine ziemlich einfache Formel bringen. Man bezeichnet mit Q den Querschnitt des Ostiums und hat dann

$$\frac{dx}{dt} = \frac{1}{Q} \cdot \frac{dv}{dt} \qquad (25)$$

und

$$E = \frac{\delta}{Q^2} \cdot \int_0^s \left(\frac{dV}{dt}\right)^3 dt + \int_0^s P \cdot \left(\frac{dV}{dt}\right) \cdot dt \qquad (26)$$

wobei S die Zeitdauer der Systole bedeutet.

Nun kann man, ohne einen merklichen Fehler zu begehen, die Träg-

1) Insofern man die innere Reibung der Arterienwand vernachlässigen darf.



heit des Blutes angesichts der geringen Masse und der hohen Druckkräfte vernachlässigen und damit den Erguss als constant voraussetzen:

$$\frac{dv}{dt} = \frac{V}{S} \tag{27}$$

und erhält dann:

$$E = \frac{\delta \, . \, V^3}{Q^2 \, . \, S^2} + \frac{V}{S} \, . \int_0^S P \, . \, dt \tag{28}$$

Der mittlere Druck im Bulbus aortae (das Mittel nach der Zeit genommen) ist

$$P_m = \frac{1}{S} \, . \int_0^S P \, . \, dt \tag{29}$$

und somit wird

$$E = \frac{\delta \, . \, V^3}{Q_2 \, . \, S_2} + V \, . \, P_m \tag{30}$$

Von gewissem Interesse ist auch das Verhältniss zwischen der kinetischen Energie E_K und der potentiellen Energie E_P im Moment des Austrittes aus dem linken Ventrikel:

$$\frac{E_K}{E_P} = \frac{\delta \, . \, V^2}{P_m \, . \, Q^2 \, . \, S^2} \tag{31}$$

Da gerade an dieser Stelle infolge der Krümmung der Bahn und durch die vielen Abzweigungen Gelegenheit zu Wirbelbildungen gegeben ist, so bedeutet es einen Verlust an mechanischer Energie, wenn der Antheil an kinetischer Energie an dieser Stelle gross ist und es ist wohl nicht ohne Interesse, aus Formel (31) den Einfluss der verschiedenen Grössen auf den Quotienten zu ersehen (z. B. bei Aortenstenose).

Alle diese Dinge sind ja nicht neu, aber es schien mir wünschbar, sie wieder einmal in möglichst einfacher und übersichtlicher Weise darzulegen, weil man doch ab und zu auf Irrthümer oder wenigstens auf unklare Darstellungen, selbst in Lehrbüchern der Physiologie, stösst.

Da nun die Energie des Kreislaufes gewiss eine sehr wichtige Eigenschaft des gesunden und des kranken Organismus ist, muss der Kliniker das Bedürfniss empfinden, dieselbe messen zu können oder doch über deren Grösse eine annähernd zuverlässige Angabe zu erhalten. In welcher Weise die Bolometrie dies leisten kann, habe ich a. a. O.[1]) bereits ausgeführt. Diese Ausführungen bedürfen aber noch einiger Ergänzung.

Das Princip des Bolometers beruht darin, dass ein Theil der potentiellen Energie des Pulses anstatt in Arterienspannung in irgend eine potentielle Energie eines Apparates übergeht und aus den Zustandsänderungen dieses Apparates gemessen wird. Unter welchen Bedingungen zu erreichen ist, dass von der ganzen Energie eines Pulses immer ein bestimmter aliquoter Theil auf den Apparat übergeht, darüber glaube

1) Zeitschr. f. exper. Path. u. Therapie. 1909.



ich alles in Betracht Fallende a. a. O. gesagt zu haben, soweit es nicht der Autor der Methode, Sahli[1]), selbst schon ausgesprochen hat.

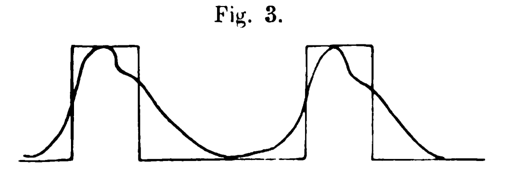
Dagegen ist die technische Lösung des Problemes noch nicht endgültig erledigt. Die von mir erwähnten möglichen Formen, Differentialventilbolometer und Ergussbolometer, haben sich bis jetzt nicht als ausführbar gezeigt. Das Erstere scheiterte an der Unmöglichkeit der Herstellung genügend empfindlicher Ventile, das letztere an der Unsicherheit in der Bestimmung des Reibungsverlustes.

Das Sahli'sche Modell kann ausser zur Beobachtung des stationären Schwingungszustandes der Quecksilbersäule auch zur Messung der Wirkung eines einzigen Pulsstosses benutzt werden.

Erwähnt sei, dass das Sahli'sche Bolometer aus einer Oberarmmanchette besteht, an welche ein Quecksilbermanometer angeschlossen ist. Ein Schwimmer registriert den Stand des Quecksilberniveaus im offenen Schenkel.

Will man einen einzigen Pulsstoss[2]) benutzen, so lässt man die Manchette zuerst mit einem grossen Luftvolumen communiciren, wobei das Quecksilber in Ruhe bleibt, und versucht durch Ausprobiren die Absperrung dieses Volumens durch einen Hahn im Moment des diastolischen Minimums zu bewerkstelligen. Das gelingt leicht, weil das diastolische

Fig. 3.



Thal in der Regel breit ist. Die Höhe des erfolgten Ausschlages wird registrirt. Der Zusammenhang zwischen diesem Ausschlag und der Energie des Pulsstosses soll im Folgenden aufgesucht werden.

Um die Rechnung ausführen zu können, müssen wir die Curve des unter die Manchette vordringenden Blutvolumens durch eine gebrochene gerade Linie ersetzen; wir dürfen dies um so eher thun, als wir ja diese Curve gar nicht kennen (s. Fig. 3). Mit andern Worten, wir nehmen an, das Volumen dringe plötzlich unter die Manchette ein, verweile hier eine kurze Zeit, K, und verschwinde dann ebenso plötzlich wieder. Diese Zeit, K, muss von der Grössenordnung der systolischen Zeit, S, sein. Dass die Zeit K immer so gewählt werden kann, dass durch diese Vereinfachung die Höhe des Ausschlages nicht verändert wird, bedarf wohl keiner weiteren Erörterung.

Der Kürze halber theile ich die Berechnung selbst hier nicht mit, sondern gebe nur die Resultate an.

Bezeichnet man mit T_0 die Eigenschwingungszeit der frei schwingenden Quecksilbersäule, so ist das Maximum des Quecksilberstandes verschieden, je nach dem

1) Sahli, Die Sphygmobolometrie etc. Deutsche med. Wochenschr. 1907. No. 16 u. 17.

2) Die Idee dieser Methode stammt ebenfalls von Herrn Prof. Sahli.

$$K \gtrless T_0$$

d. h. je nachdem das Maximum vor oder nach Ablauf, der Zeit K eintritt. Dank der grossen Trägheit des Hg wird wohl K nur ausnahmsweise grösser sein als T_0. Für die beiden Fälle gilt (mit Vernachlässigung der Reibung)

$$A = \frac{\Delta \cdot g \cdot V_m \cdot m}{\xi}; \qquad K > T_0 \tag{32}$$

$$A = \frac{\Delta \cdot g \cdot V_m \cdot m}{\xi \cdot \sin\left(\frac{2K}{T_0}\right)} \qquad K < T_0 \tag{33}$$

Hierin ist A die gesuchte Arbeitsgrösse, Δ der Ausschlag $g = 981\ CS^{-2}$, V_m das Manchettenvolumen, m der Manchettendruck und ξ eine durch Gleichung (82) meiner ersten Abhandlung definirte Constante.

Diese Gleichungen, die zwar wegen der Unbestimmbarkeit der Zeit K und wegen Vernachlässigung der Reibung eine Berechnung von A nur annähernd gestatten, sind trotzdem von Bedeutung.

Aus Gleichung (33), welche in den meisten Fällen wird zur Anwendung kommen müssen, ersieht man, welch ausserordentlich grossen Einfluss die Grösse K auf das Verhältniss zwischen A und Δ hat. Mit andern Worten: Beim Sahli'schen Bolometermodell ist die Höhe des ersten Ausschlages in hohem Maasse von der Dauer des Impulses, also von der Form der Pulswelle abhängig.

Daran wird auch die Einführung der bisher vernachlässigten Reibung nichts ändern.

Man wird mir daher mit Recht den Vorwurf machen, meine Berechnung des stationären Ausschlages beim Sahli'schen Schwingungsbolometer sei nicht correct, weil ich dort dem Impuls die Form einer einfachen Cosinuswelle gegeben habe. Ich war mir dessen von Anfang an wohl bewusst, habe aber diese Form gewählt, weil ich zunächst bloss zeigen wollte, in welch ausgedehntem Maasse die Interferenz zwischen Puls und Manometer die Grösse des Ausschlages beeinflusst. Man wird in Wirklichkeit nach meiner Formel den Arbeitswerth zu klein berechnen, weil die supponirte Cosinuswelle einen günstigeren Wirkungsgrad hätte, als der in Wirklichkeit vorhandene kurze Impuls.

Könnte man die Form des Pulses als eine Cosinuswelle auffassen (es ist ja möglich, dass dadurch alle Resultate ungefähr im gleichen Verhältniss gefälscht werden, sodass die Resultate unter sich doch wieder vergleichbar würden), so liesse sich die Berechnung des gesuchten Arbeitswerthes in hübscher Weise ausführen. Auch hier gebe ich nicht die ganze Entwicklung, sondern nur das Resultat. Man bestimmt ein- für allemal die Periode des frei schwingenden Manometers, T_0, und das Gewicht des schwingenden Quecksilbers Q.

Man bestimmt ferner bei jedem Versuch:

1. Den stationären Ausschlag: Δ
2. Die Pulsdauer: T_p

3. Die Periode des gegen die unter Druck stehende Manchette schwingenden Manometers: T_q
4. Den Manchettendruck: M (in cm Hg).

Versteht man unter l die Gesammtlänge der Quecksilbersäule, so ist

$$A = \frac{M \cdot \Delta \cdot Q}{l} \cdot \frac{1 - \left(\frac{T_q}{T_p}\right)^2}{1 - \left(\frac{T_q}{T_o}\right)^2} \cdot \sqrt{1 + \left[\frac{\rho \cdot T_q}{2\pi \cdot T_p\left(1 - \left(\frac{T_q}{T_p}\right)^2\right)}\right]^2} \quad (34)$$

Man beachte, dass nach dieser Formel weder das Manchettenvolumen noch der Elasticitätscoefficient der Manchette bekannt sein müssen, sie sind in dem Werthe T_q versteckt. Könnte der Beweis geleistet werden, dass die Vernachlässigung des Einflusses der Pulsform auf den stationären Ausschlag keinen allzugrossen Fehler erzeugt, so könnte an Hand von Tabellen, welche ich auf Veranlassung von Herrn Prof. Sahli nach der Formel (34) berechnet habe, der Zusammenhang zwischen den in Frage kommenden Grössen rasch beurtheilt werden.

Die Hauptschwierigkeiten, welche sich der Verwerthung des Sahlischen Modelle entgegenstellen, sind also

1. der Einfluss der Form der Pulscurve auf den ersten und also sehr wahrscheinlich auch auf den stationären Ausschlag;
2. der Einfluss der Pulsdauer auf den stationären Ausschlag (Interferenz).

Worin liegen diese beiden Complicationen begründet?

Beide in der Trägheit des Quecksilbers.

Fragen wir uns einmal, in welcher Weise die auf den Apparat übertragene potentielle Energie sich auf seine Bestandtheile vertheilt. Diese Energie theilt sich in die vier folgenden Theile:

1. Vermehrung des Druckes der Manchettenluft.
2. Vermehrung der Spannung der Manschettenwand.
3. Hebung der Quecksilbersäule.
4. Beschleunigung der Quecksilberbewegung.

Zur Zeit, in welcher die auf die Manchette übertragene Energie ihr Maximum erreicht hat, (eben den Werth, den wir messen wollen) befindet sich das Quecksilberniveau weder im Nullpunkt, noch im Umkehrpunkt, deshalb fällt weder 3. noch 4. weg.

Mit einem Worte: der Störenfried ist das schwingende Quecksilber. Nach meinen Untersuchungen über die Bolometerfrage muss der zur Druckmessung dienende Apparat möglichst trägheits- und reibungsfrei sein. Trägheit und Reibung sind aber nach den von O. Frank[1]) aufgestellten Regeln exact bestimmbar.

Gegenwärtig bin ich mit der Ausarbeitung eines Modelles nach einem ganz neuen Princip beschäftigt, welches mit allen bisherigen Versuchen nichts gemein hat. Ich hoffe in absehbarer Zeit ausführlich hierüber Bericht erstatten zu können.

1) Otto Frank, Kritik der elastischen Manometer. Zeitschr. f. Biologie. 1903. S. 445.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.



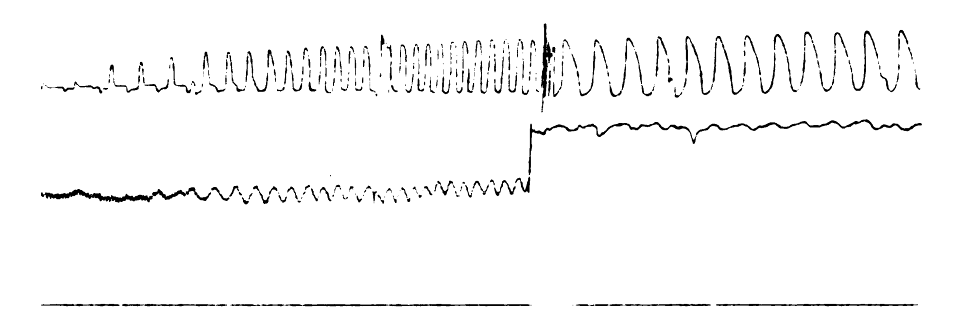


Fig. 6a.

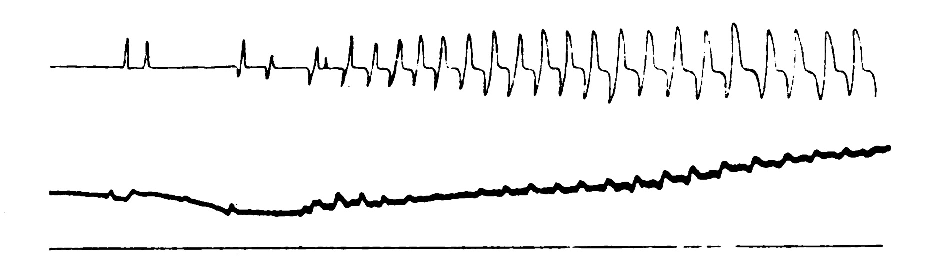


Fig. 6b.

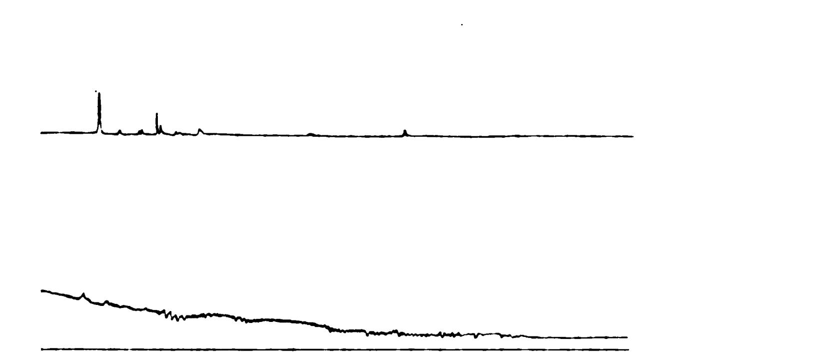


Fig. 6c.

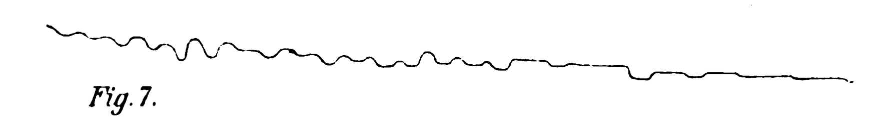
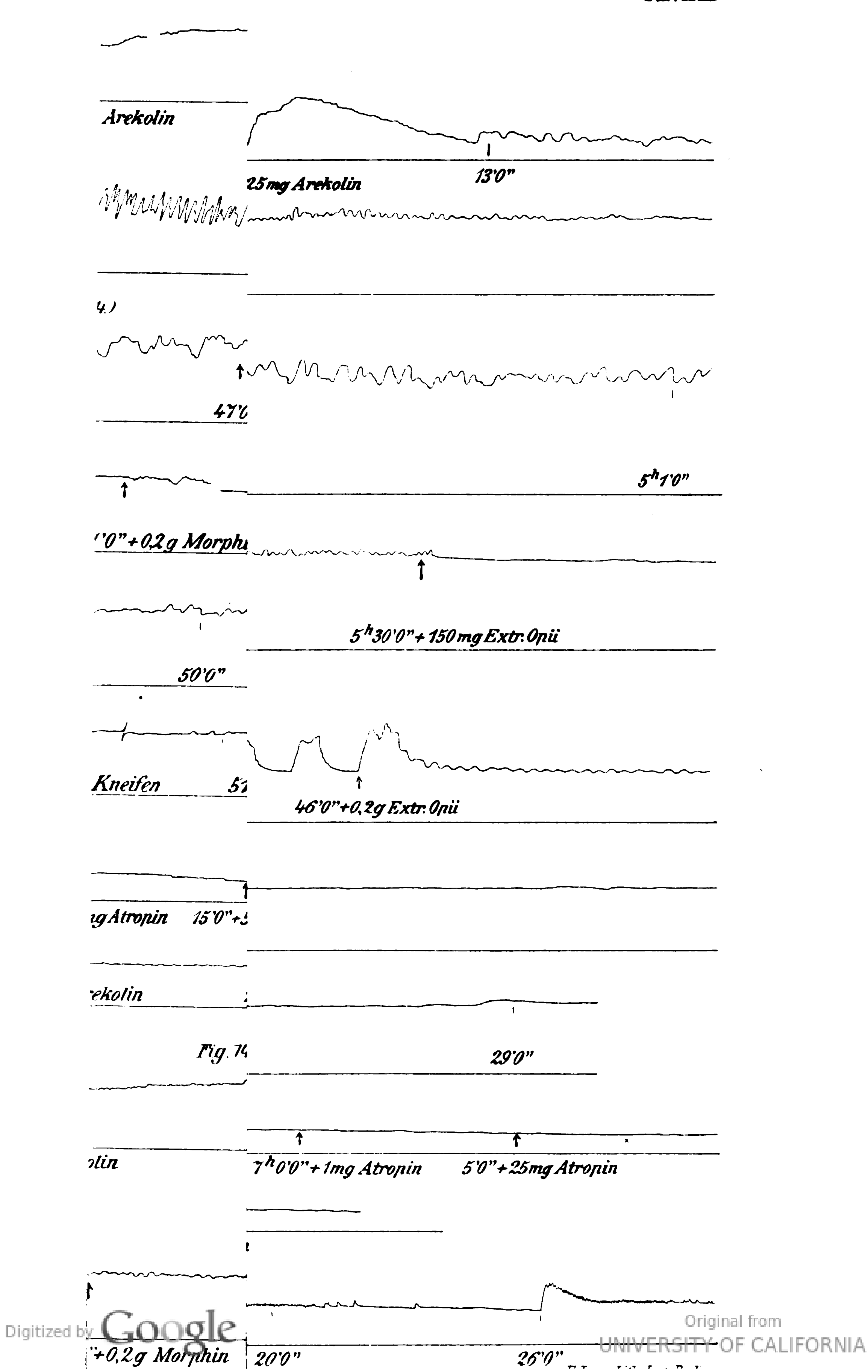


Fig. 7.

40'45"



Arekolin
25 mg Arekolin
13'0"
47'0
5h1'0"
''0" + 0,2 g Morphi
5h30'0" + 150 mg Extr. Opii
50'0"
Kneifen
46'0" + 0,2 g Extr. Opii
gAtropin
15'0"+
ekolin
Fig. 74
29'0"
olin
7h0'0" + 1mg Atropin
5'0" + 25mg Atropin
+0,2 g Morphin
20'0"
26'0"

kolin

1tro

$4^h 15'0''+1n$

0,2g Extr. Opii

35'0"+0,5

4 7'0

$5^h 44'0''+0,4g$ Extr. Opii

3'12 lin



Fig. 1



Fig. 2

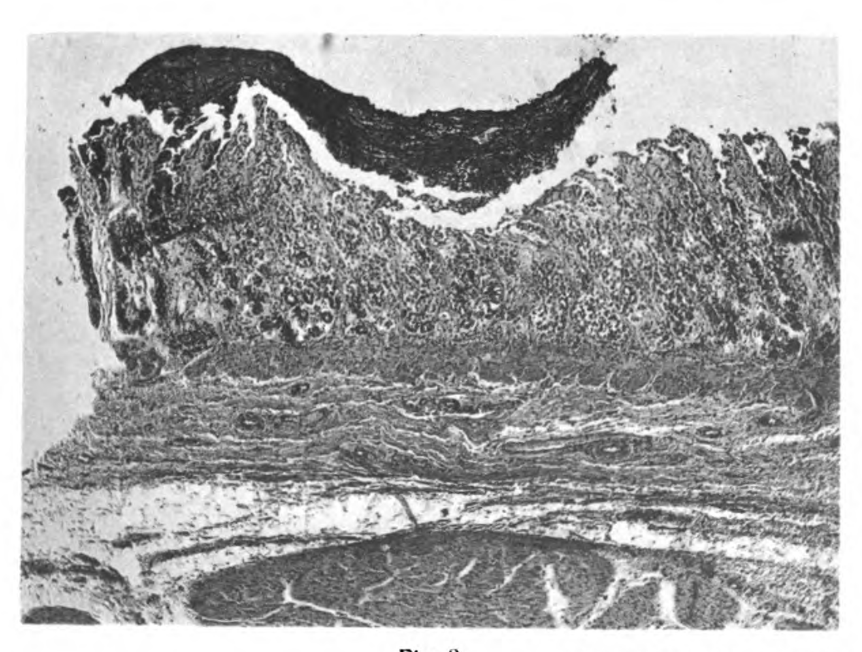


Fig. 3

Lichtdruck von A. Frisch, Berlin W 35.

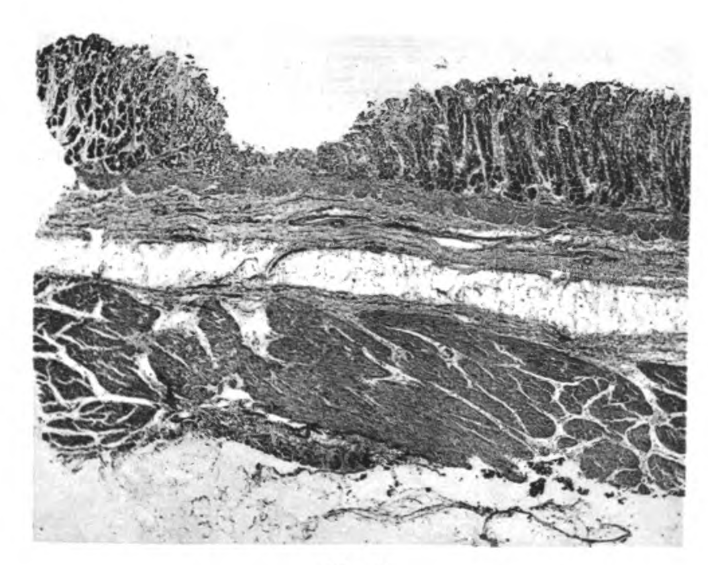


Fig. 4

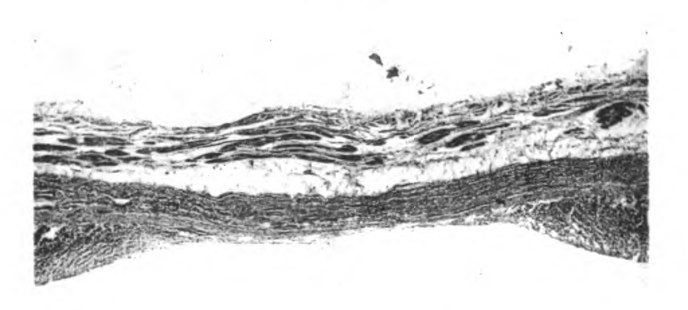


Fig. 5

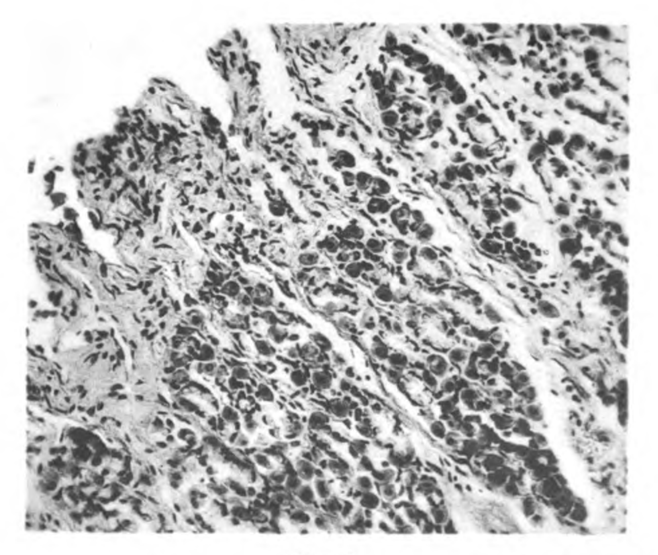


Fig. 6

Lichtdruck von A. Frisch, Berlin W 35.

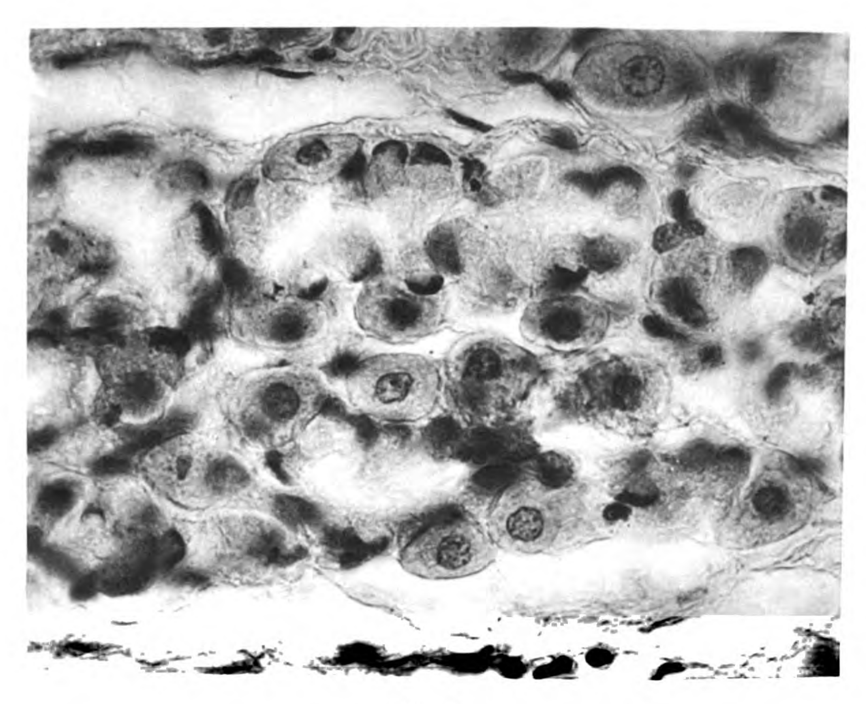


Fig. 7

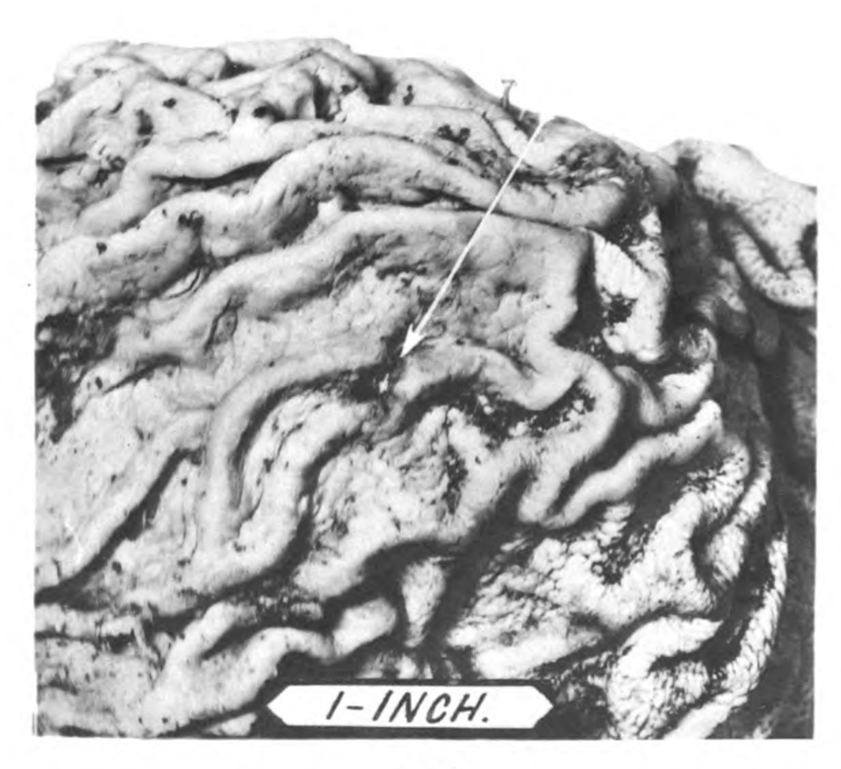


Fig. 8

Lichtdruck von A. Frisch, Berlin W 35

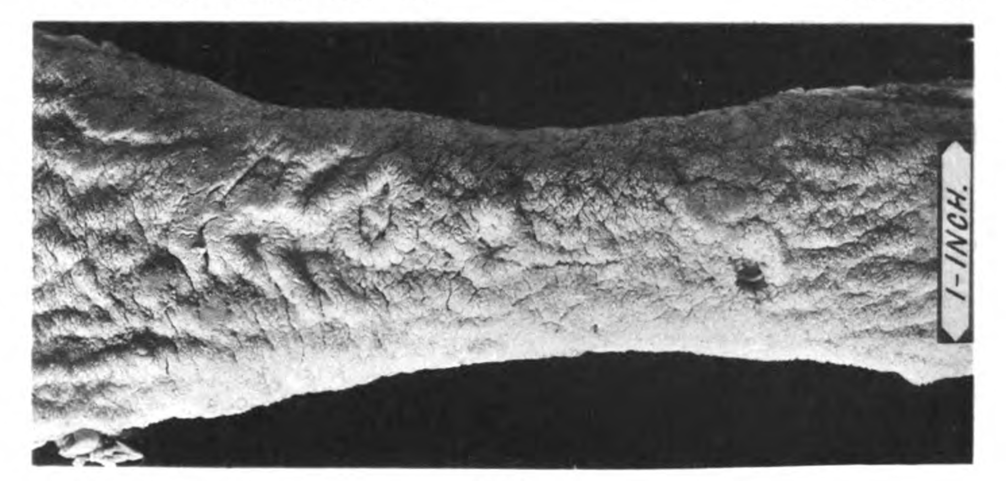


Fig. 9

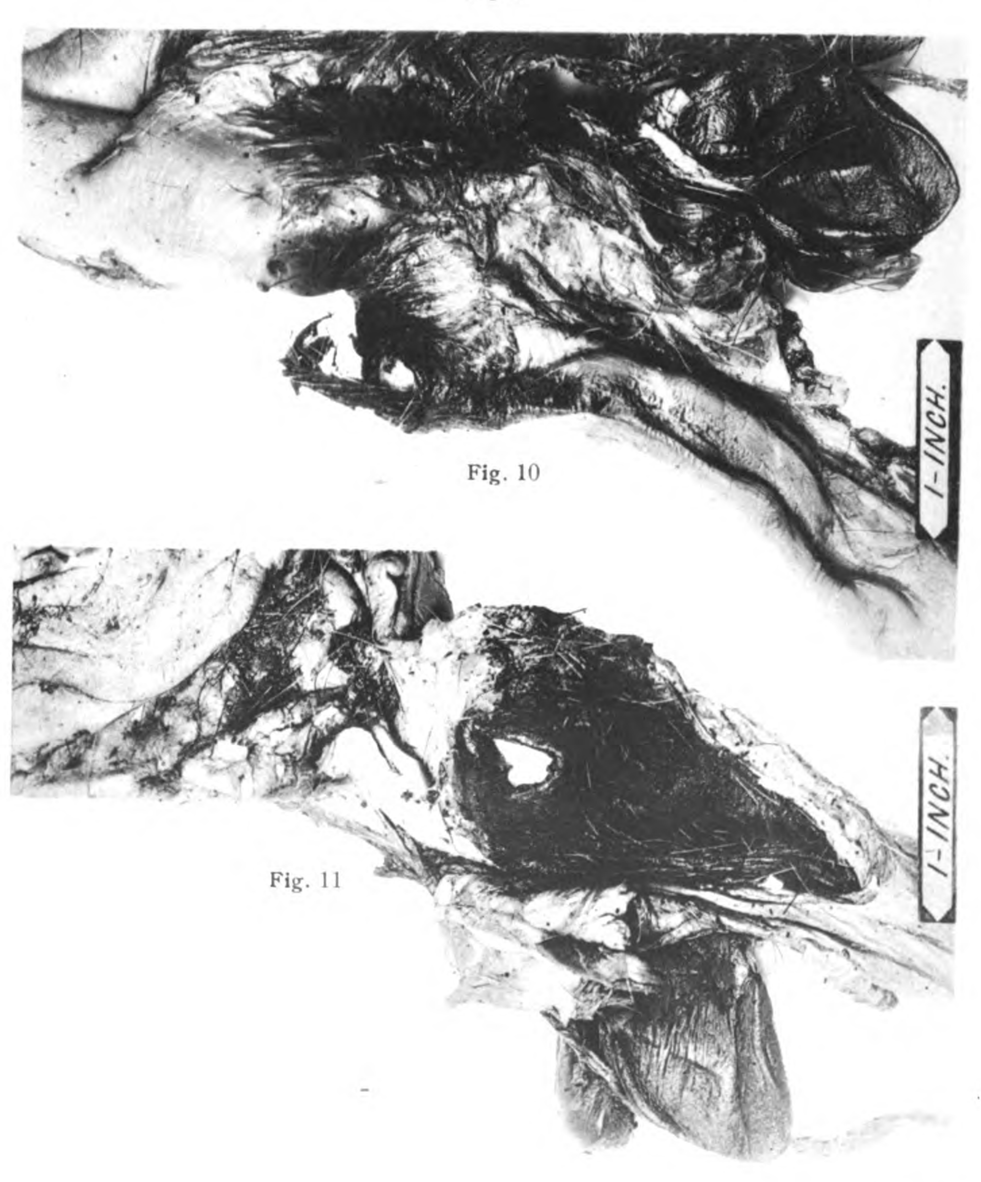
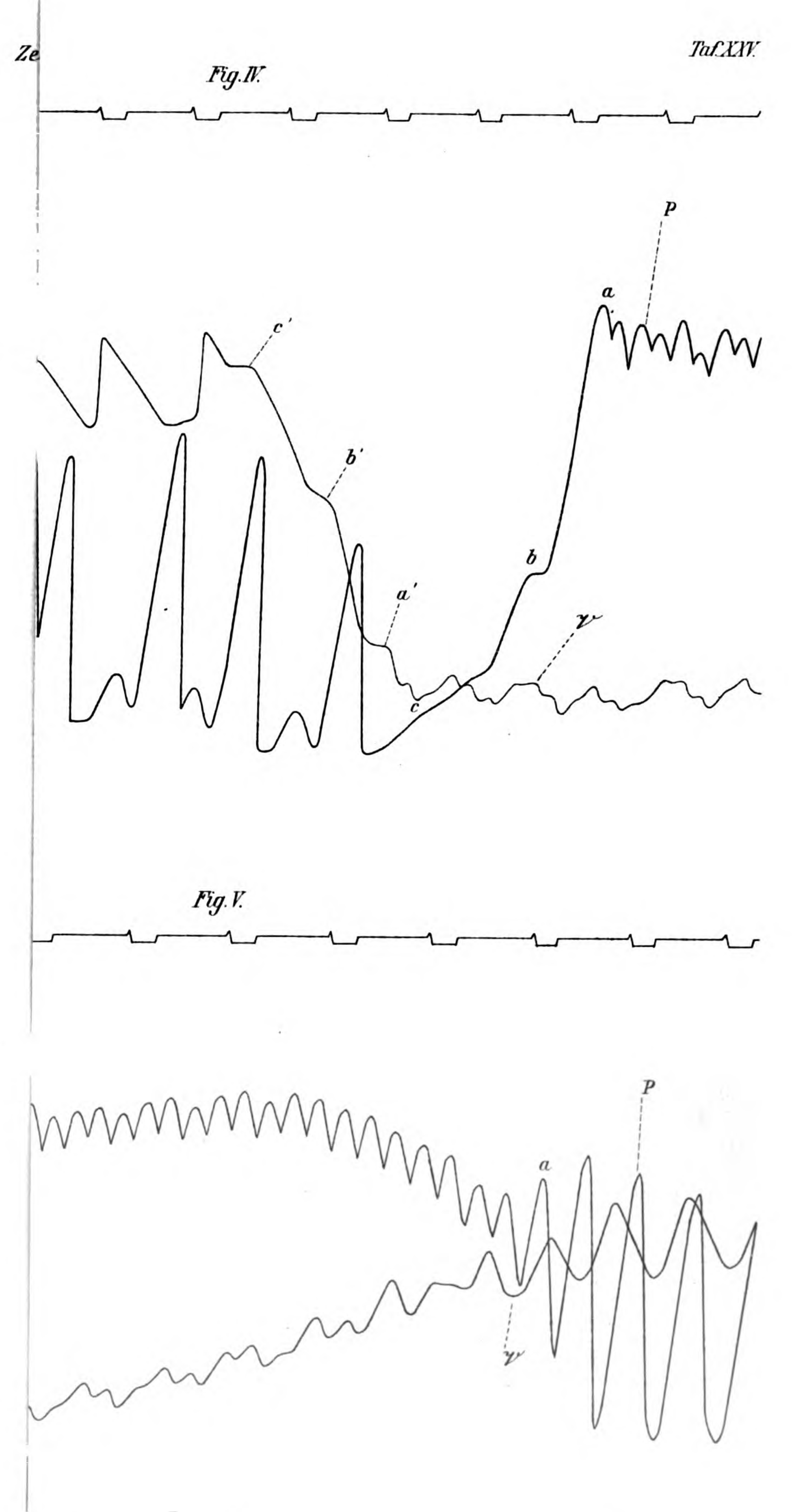
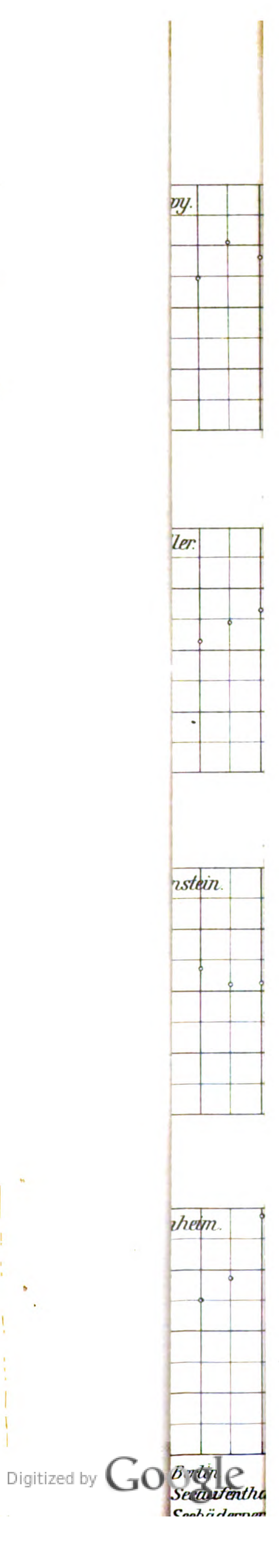


Fig. 10

Fig. 11

Lichtdruck von A. Frisch, Berlin W 35.


Fig. IV.
p
a
c'
b'
b
a'
ν
c
Fig. V.
P
a
ν



vy.
ller.
nstein.
nheim.
Berlin

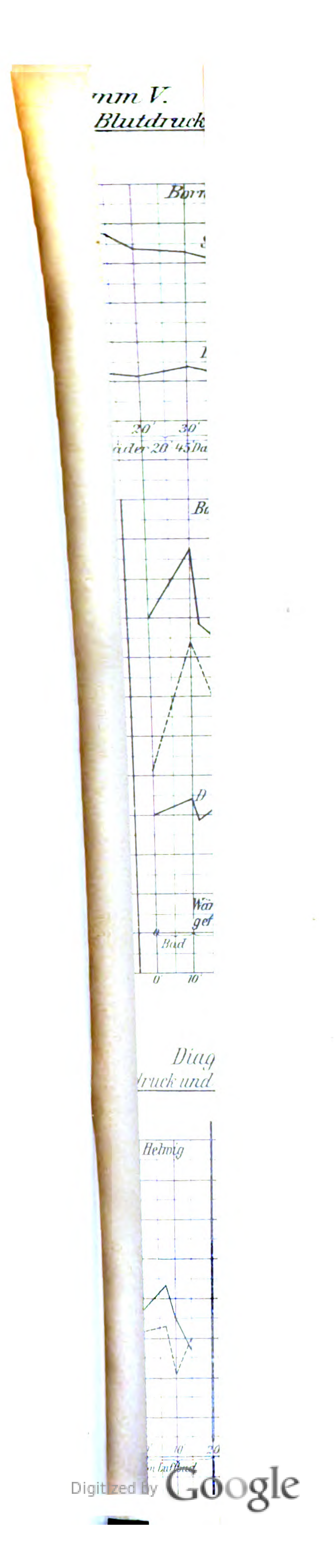
nn V.
Blutdr

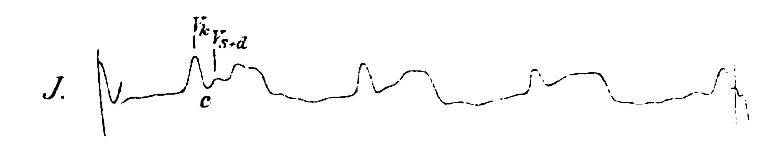
20
der 20

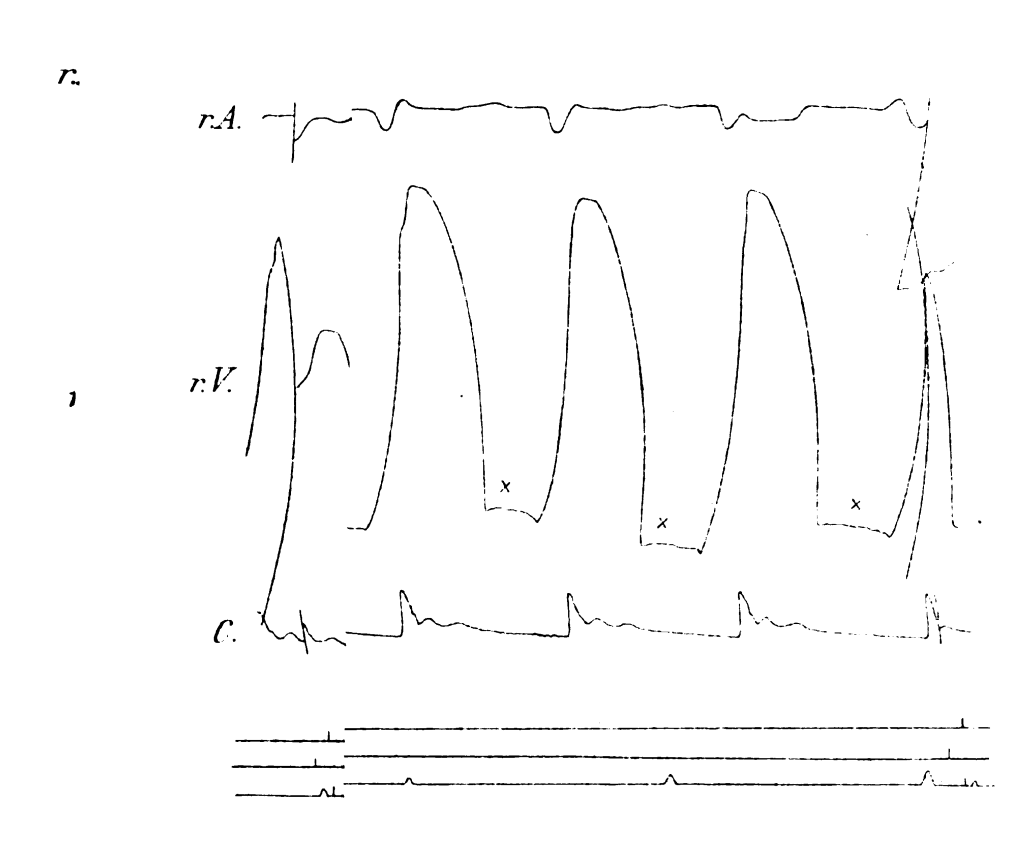
0

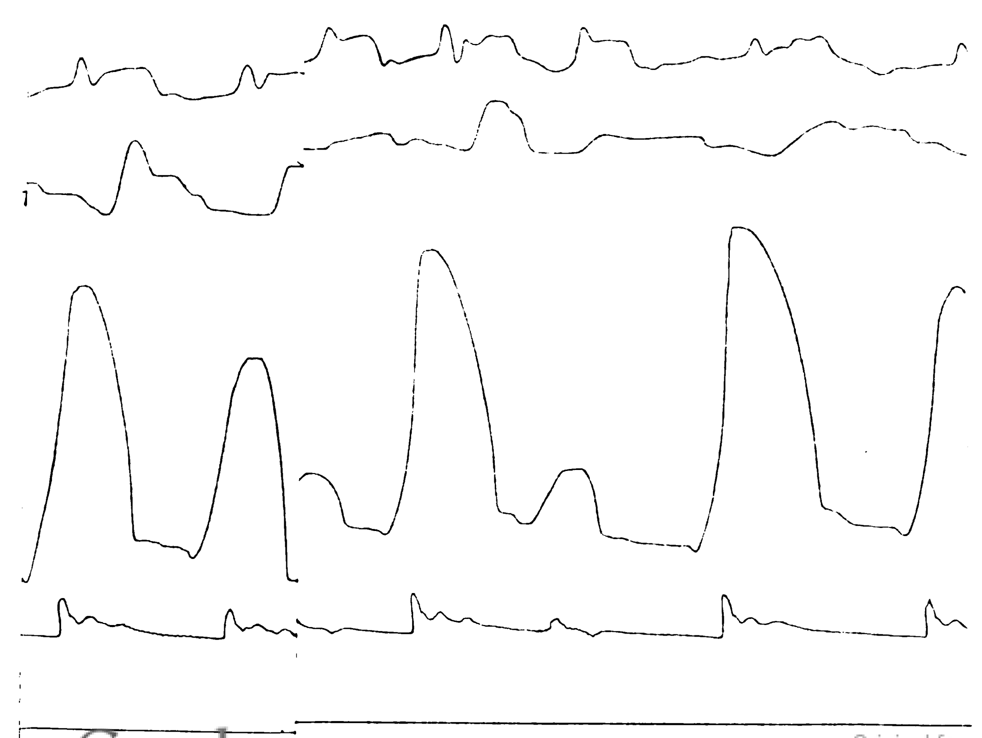
ruck

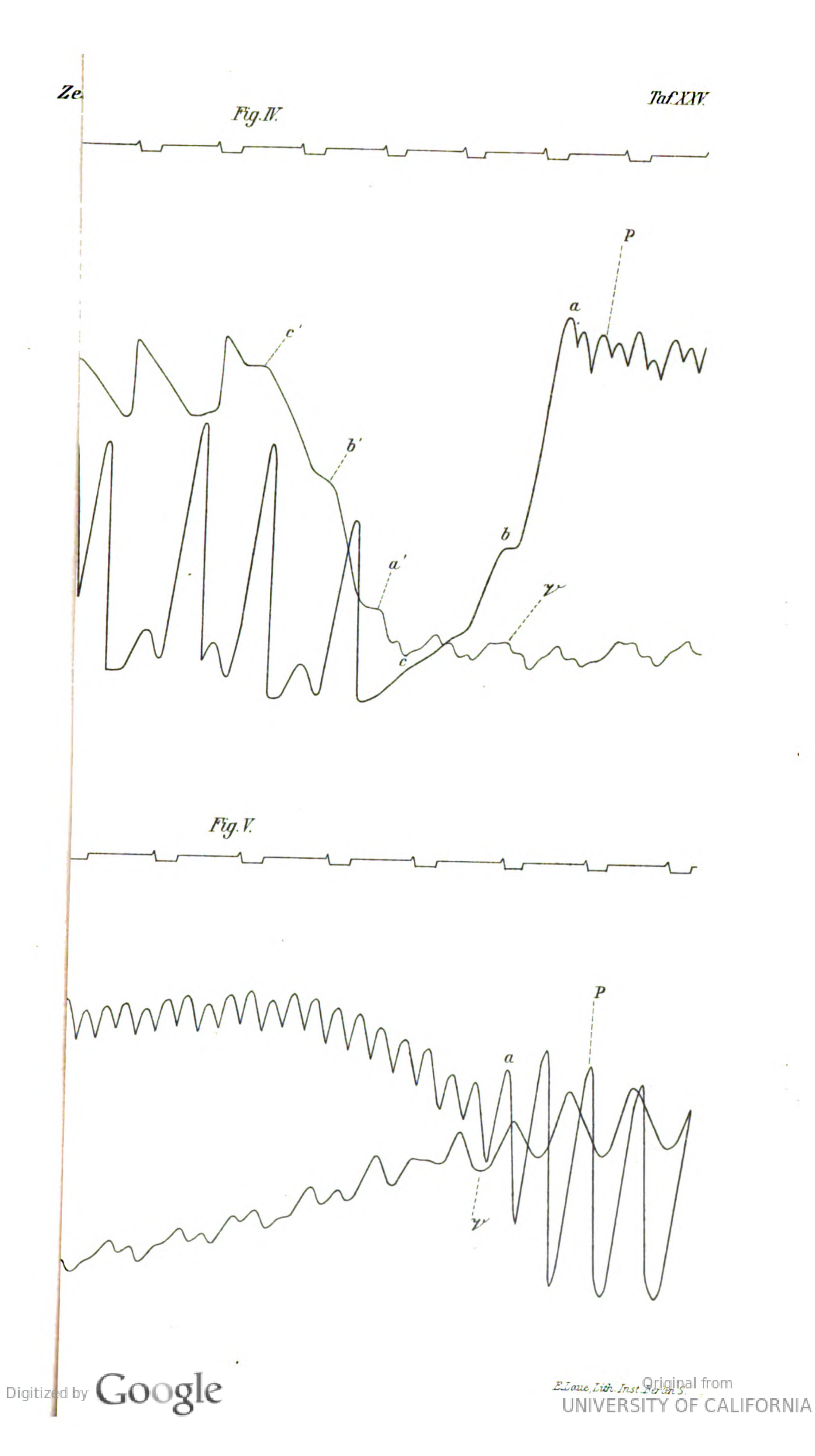
Helm


mm V.
Blutdruck
20'
30'
Diag
Helmig
Bad


J.
V_k
V_{s+d}
c


r.A.
r.V.
C.





E. Laue, Lith. Inst. Berlin S.







v.7
1910
Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie.
OCT 25 1933
2m-8,'29